

**Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus der
[5,5]-sigmatropen Umlagerung von
Tetrahydroheptalenen**

Vom Fachbereich Chemie

der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor-Ingenieurs

(Dr.-Ing.)

genehmigte

Dissertation

eingereicht von

Diplom-Ingenieur Stefan-Alexandru Razus

aus Bukarest/Rumänien

Berichterstatter:

Professor Dr. K. Hafner

Mitberichterstatter:

Professor Dr. H. J. Lindner

Tag der Einreichung:

20.12.2004

Tag der mündlichen Prüfung:

07.02.2005

Darmstadt 2005

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Klaus Hafner im Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Darmstadt in der Zeit von April 1993 bis Dezember 2004 durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. Klaus Hafner danke ich für die stets wohlwollende Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit und für die finanzielle Hilfe.

Dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) danke ich für die großzügige Gewährung eines Stipendiums in der Zeit von Oktober 1992 bis Juni 1995.

S.-A. R.

Inhaltsverzeichnis

A. Theoretischer Teil

1.	Einleitung.....	1
2.	Problemstellung.....	14
3.	Synthesen und Versuche zur Trennung chiraler Tetrahydroheptalene.....	21
3.1.	Darstellung racemischer Tetrahydroheptalen-Derivate.....	21
3.2.	Darstellung und Versuche zur Trennung von diastereomeren Salzen des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44).....	29
3.3.	Versuche zur Darstellung diastereomerer Tetrahydroheptalenester....	34
3.4.	Versuche zur Darstellung diastereomerer Bis-enaminotetrahydroheptalenester.....	40
3.5.	Racematspaltung des <i>cis</i> -1,6-Bis (<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)- 5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (45).....	44
4.	Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus der [5,5]-sigmatropen Umlagerung von Tetrahydroheptalenen.....	53
4.1.	Umlagerungsreaktionen mit optisch aktiven Tetrahydroheptalenen.....	53
4.2.	Reaktionsmechanismus der [5,5]-sigmatropen Umlagerung der <i>cis</i> - 5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalenderivate.....	60
5.	Synthese und Eigenschaften des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a- tetrahydroheptalens (120).....	72
5.1.	Darstellung des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydro- heptalens (120).....	72

5.2.	Versuche zur Funktionalisierung des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120).....	79
6.	Versuche zur Synthese des <i>cis</i> -2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (49).....	81
6.1	Darstellung des <i>cis</i> -2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (133).....	81
6.2	Versuche zur reduktiven Desaminierung des <i>cis</i> -2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (133).....	93
7.	Zusammenfassung.....	95
 B. Experimenteller Teil		
	Danksagungen.....	98
	Vorbemerkungen.....	99
1.	Darstellung des 3,7-Dipyrrolidino- <i>cis</i> -bicyclo-[3.3.0.]octa-2,6- diens (54)...	101
2.	Darstellung des <i>cis</i> -3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33).....	102
3.	Darstellung des <i>cis</i> -1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a).....	104
3a.	Reduktion des <i>cis</i> -3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Boran-Dimethylsulfid.....	104
3b.	Reduktion des <i>cis</i> -3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Natriumborhydrid.....	105

4.	Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung des <i>cis</i> -3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit chiralen Shift-Reagenzien.....	106
4a.	Umsetzung des <i>cis</i> -3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Europium-tris[3-(trifluoromethylhydroxy-methylen)-(+)-camphorat] (57a).....	107
4b.	Umsetzung des <i>cis</i> -3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Europium-tris[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-(+)-camphorat] (57b).....	107
4c.	Umsetzung des <i>cis</i> -3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Praseodymium-tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (58a).....	108
4d.	Umsetzung des <i>cis</i> -3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Praseodymium-tris[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-(+)-camphorat] (58b).....	108
4e.	Umsetzung des <i>cis</i> -3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Ytterbium-tris[3-(trifluoromethylhydroxy-methylen)-(+)-camphorat] (59a).....	108
4f.	Umsetzung des <i>cis</i> -3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Ytterbium-tris[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-(+)-camphorat] (59b).....	109
4g.	Umsetzung des <i>cis</i> -3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Europium-tris[3-(trifluoromethylhydroxy-methylen)-(+)-camphorat] (57a) und Ytterbium-tris[3-(trifluoromethyl-hydroxymethylen)-(+)-camphorat] (59a).....	109
5.	Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(methoxy-carbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit chiralen Shift-Reagenzien.....	110
5a.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Europium-tris[3-(trifluoromethylhydroxy-methylen)-(+)-camphorat] (57a).....	110

5b.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Europium-tris[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-(+)-camphorat] (57b).....	111
5c.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Praseodymium-tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (58a).....	111
5d.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Praseodymium-tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (58b).....	112
5e.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Ytterbium-tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (59a).....	112
5f.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Ytterbium-tris[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-(+)-camphorat] (59b).....	113
6.	Darstellung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44).....	113
7.	Versuche zur Racematspaltung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit optisch aktiven Basen.....	114
7a.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit (-)-1-Phenylethylamin (61).....	114
7b.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit Cinchonin (62).....	115
7c.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit Chinin (63).....	115
7d.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit Ephedrin (64).....	116
8.	Optische Anreicherung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44).....	116

9.	Umsetzung des (+) - <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit Methanol.....	118
9a.	Umsetzung des (+) - <i>cis</i> -1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a- tetrahydro-heptalens (35a) mit Ytterbium-tris[3-(heptafluoropropyl- hydroxymethylen)-(+)-camphorat] (59b).....	118
10.	Versuche zur Synthese des <i>cis</i> -1,6-Bis-(carboxy)-5,5a,10,10a- tetrahydroheptalen-Dibrucin-Salzes.....	119
10a.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit Brucin (65) in Methanol.....	119
10b.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit Brucin (65) in Aceton.....	120
11.	Darstellung des <i>cis</i> -1,6-Bis(2-propoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydrohepta- lens (69).....	120
12.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit (-) – Menthol (68).....	122
12a.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit (-) – Menthol (68) ohne Lösungsmittel.....	122
12b.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit (-) – Menthol (68) in Chloroform.....	122
13.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit Phosphortrichlorid.....	123
14.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit Phosphorpentachlorid.....	124
15.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit Thionylchlorid.....	124

16.	Umsetzung des <i>cis</i> -1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (71) mit Natrium-2-propanolat.....	125
17.	Umsetzung von <i>cis</i> -1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (71) mit 2-Propanol in Pyridin.....	125
18.	Umsetzung von <i>cis</i> -1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (71) mit Natrium-(-)-mentholat.....	126
19.	Umsetzung von <i>cis</i> -1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (71) mit (-)-Menthol (68) in Pyridin.....	127
20.	Versuch zur Darstellung des <i>cis</i> -3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-bis(1-methoxycarbonylpyrrolidin)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (83).....	127
20a.	Darstellung des L-Methylprolinats (75).....	127
20b.	Umsetzung des <i>cis</i> -Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dions (32) mit L-Methylprolinat (75) in Toluol.....	128
21.	Umsetzung des <i>cis</i> -Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dions (32) mit L-Methylprolinat (75) in Benzol.....	130
22.	Darstellung des <i>cis</i> -1,6-Bis(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (45) aus <i>cis</i> -1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (44) und Tetrakis(dimethylamino)titan.....	130
23.	Darstellung des <i>cis</i> -1,6-Bis(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (45) aus <i>cis</i> -1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (71) und Dimethylamin.....	132
24.	Chromatographische Racematspaltung des <i>cis</i> -1,6-Bis(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (45).....	133

25.	Thermische Isomerisierung des optisch aktiven <i>cis</i> -1,6-Bis(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (45).....	133
25a.	Thermische Isomerisierung des (-)- <i>cis</i> -1,6-Bis(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (45).....	133
25b.	Thermische Isomerisierung des (+)- <i>cis</i> -1,6-Bis(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (45).....	134
26.	Darstellung des <i>rac-cis</i> -3,8-Bis(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (46).....	135
27.	Versuch zur chromatographischen Racematspaltung des <i>rac-cis</i> -3,8-Bis(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (46).....	136
28.	Thermische Isomerisierung des optisch aktiven <i>cis</i> -3,8-Bis(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (46).....	137
28a.	Thermische Isomerisierung des (-)- <i>cis</i> -3,8-Bis(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (46).....	137
28b.	Thermische Isomerisierung des (+)- <i>cis</i> -3,8-Bis(<i>N,N</i> -dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (46).....	138
29.	Darstellung des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (123).....	138
30.	Darstellung des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (41).....	141
30a.	Reduktion des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (123) mit Boran-Dimethylsulfid.....	141
30b.	Reduktion des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (123) mit Natriumborhydrid.....	143

31.	Versuche zur Verseifung des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(methoxy-carbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (41).....	143
32.	Darstellung des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120).....	144
33.	Versuch zur thermischen Isomerisierung des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120).....	146
34.	Umsetzung des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120) mit Tetrakis(dimethylamino)titan.....	146
35.	Umsetzung des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120) mit Schwefligsäure-bis(dimethylamid) (128).....	147
36.	Umsetzung des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120) mit Thionylchlorid.....	147
37.	Umsetzung des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120) mit Phosphortrichlorid.....	147
38.	Umsetzung des <i>cis</i> -2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120) mit Phosphorpentachlorid.....	148
39.	Darstellung des 3-(<i>N</i> -Pyrrolidino)- <i>cis</i> -bicyclo[3.3.0]octa-2-en-7-ons (130).....	148
40.	Darstellung des 4-Methoxycarbonyl-3-(<i>N</i> -pyrrolidino)- <i>cis</i> -bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-ons (131a).....	149
41.	Darstellung des 4,5-Bis-(methoxycarbonyl)-3-(<i>N</i> -pyrrolidino)- <i>cis</i> -bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-ons (131b).....	151

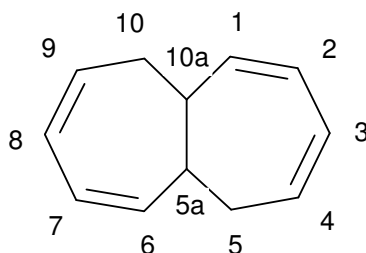
42.	Umsetzung des 4-Methoxycarbonyl-3-(<i>N</i> -pyrrolidino)- <i>cis</i> -bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-ons (131a) mit Pyrrolidin.....	154
43.	Umsetzung des 4-Methoxycarbonyl-3,9-bis(<i>N</i> -pyrrolidino)- <i>cis</i> -bicyclo[5.3.0]deca-3,5,9-triens (132a) mit Propiolsäuremethylester (55).....	154
44.	Darstellung des <i>cis</i> -2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (133).....	155
45.	Umsetzung des 4,5-Bis-(methoxycarbonyl)-3-(<i>N</i> -pyrrolidino)- <i>cis</i> -bicyclo-[5.3.0]deca-3,5-dien-9-ons (131b) mit Pyrrolidin.....	158
46.	Umsetzung des 4,5-Bis(methoxycarbonyl)-3,9-bis(<i>N</i> -pyrrolidino)- <i>cis</i> -bicyclo-[5.3.0]deca-3,5,9-triens (132b) mit Propiolsäuremethylester (55).....	158
47.	Umsetzung des <i>cis</i> -2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (133) mit Natriumborhydrid und Dimethylsulfat.....	159
48.	Umsetzung des <i>cis</i> -2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (133) mit Boran-Dimethylsulfid.....	159
C.	Literaturverzeichnis.....	161

A. Theoretischer Teil

Anmerkungen

Die im Text hochgestellten Zahlen verweisen auf Literaturzitate. Die Zahlen vor dem linken Zeilenrand beziehen sich auf die Nummern der im experimentellen Teil beschriebenen Versuche. Im Text hinter den Verbindungsnamen in Klammern gesetzte, fett gedruckte Zahlen bezeichnen die zugehörigen Strukturformeln und werden auch anstelle der Verbindungsnamen verwendet.

In Fragen der Nomenklatur der Tetrahydroheptalene stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen können diese als Heptalenderivate, zum anderen als Bicyclo[5.5.0]dodeca-2,4,8,10-tetraenderivate aufgefasst und entsprechend beziffert werden. In der vorliegenden Arbeit wird die erste Möglichkeit berücksichtigt und folgende Nummerierung verwendet:

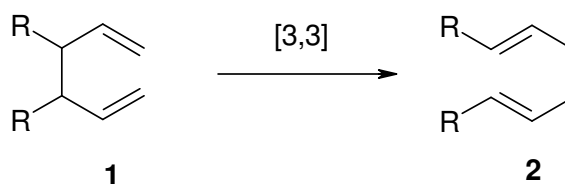


In den Formelbildern und z. T. im Text werden folgende Abkürzungen verwendet:

ADM	Acetylendicarbonsäuredimethylester
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
E	Methoxycarbonyl
Me	Methyl
R	Organischer Rest
THF	Tetrahydrofuran

1. Einleitung

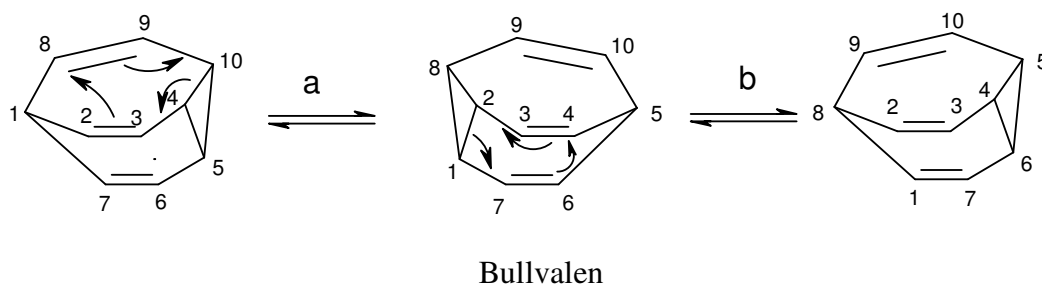
Seit der Entdeckung der [3,3]-sigmatropen Umlagerung von 1,5-Hexadienen **1** durch Cope *et al.*¹⁾ 1940 stehen sigmatrope Umlagerungen im Mittelpunkt sowohl experimenteller²⁾ als auch theoretischer³⁾ Untersuchungen und hatten einen wesentlichen Anteil an der Entwicklung der modernen Organischen Chemie. In der präparativen Chemie ermöglichen diese Reaktionen durch geschickte Wahl bereits bekannter Umlagerungen komplizierte Strukturen oftmals mit wenigen Syntheseschritten zugänglich zu machen. Für Theoretiker erlaubten zahlreiche experimentelle Befunde über sigmatrope Umlagerungen die Entwicklung theoretischer Modelle zur Beschreibung der Mechanismen dieser Reaktionen.



Obwohl inzwischen eine Vielzahl sigmatroper Umlagerungen bekannt ist, bleibt die Cope-Umlagerung die am besten untersuchte Reaktion dieser Art⁴⁾. Dennoch ist der Mechanismus dieser Reaktion weiterhin Gegenstand zahlreicher Diskussionen⁵⁻⁸⁾.

Lange Zeit wurden die Cope-Umlagerung und einige andere Reaktionen, wie die Claisen-Umlagerung und die Diels-Alder-Reaktion, als „*no mechanism*“ Reaktionen bezeichnet. Die von Doering⁹⁾ vorgeschlagene Bezeichnung sollte auf den ambivalenten Charakter dieser Reaktionen hinweisen, die zunächst sowohl mit homolytischen als auch mit heterolytischen Mechanismen vereinbart werden konnten. Das ebenfalls von Doering *et al.*¹⁰⁾ postulierte und von Schröder *et al.*¹¹⁾ synthetisierte Tricyclo[3.3.2.0^{4,6}]deca-2,7,9-trien oder Bullvalen kann mehr als 1,2 Millionen entartete Cope-Umlagerungen eingehen, von denen in Abb. 1 nur zwei gezeigt sind. Solche Moleküle mit „fluktuierender Struktur“^{10b)} stellen den Extremfall sigmatroper

Umlagerungen dar, bei 100 °C findet man nur ein Signal im ^1H -NMR-Spektrum des Bullvalens, da alle Positionen schnell äquilibrieren.



a: Cope-Umlagerung an den Kohlenstoffatomen 2, 3, 4, 8, 9, 10

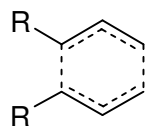
b: Cope-Umlagerung an den Kohlenstoffatomen 1, 2, 3, 4, 6, 7

Abb. 1: Cope-Umlagerung des Bullvalens

Allgemein gilt für die Cope-Umlagerung, dass sie intramolekular und nach einer Kinetik erster Ordnung verläuft. Cope¹⁾ selbst formulierte dafür als erster einen Mechanismus, den man heute als sigmatrop und konzertiert bezeichnet. Konzertierte Reaktionen, die über cyclische Übergangszustände verlaufen, werden zusammenfassend als pericyclische Reaktionen definiert¹²⁾. Arbeiten von Woodward und Hoffmann^{13a)} und die daraus resultierende Theorie von der Erhaltung der Orbitalsymmetrie^{13b)} bestätigten die Formulierung Copes und erlaubten gleichzeitig eine zufriedenstellende Interpretation der Besonderheiten dieser Reaktion. Wie Fukui¹⁴⁾ gezeigt hat, lassen sich die Woodward-Hoffmann-Regeln mit der Grenzorbital-Theorie¹⁵⁾ erklären.

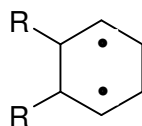
Der Mechanismus der Cope-Umlagerung ist von der Reaktionstemperatur sowie der Art und Stellung von Substituenten abhängig. Offenbar bestehen fließende Übergänge zwischen drei Grenzfällen, nämlich einem konzertierten Mechanismus (**1A**)^{16, 17)}, sowie einem Verlauf über ein 1,4-Cyclohexadiyl-Biradikaloid (**1B**)¹⁸⁾ oder ein Bis-Allyl-Radikalpaar (**1C**)¹⁹⁾. Als Biradikaloid oder biradikaloides Zwischenstadium bezeichnet man nach Dewar und Healy¹⁷⁾ eine Spezies, deren Radikalzentren durch schwach

wechselwirkende Kopplungen in einer Struktur zusammengehalten werden. Ein Biradikaloid ist ein Singulet-Biradikal.



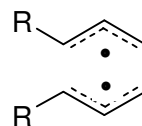
1A

Konzertierter Mechanismus



1B

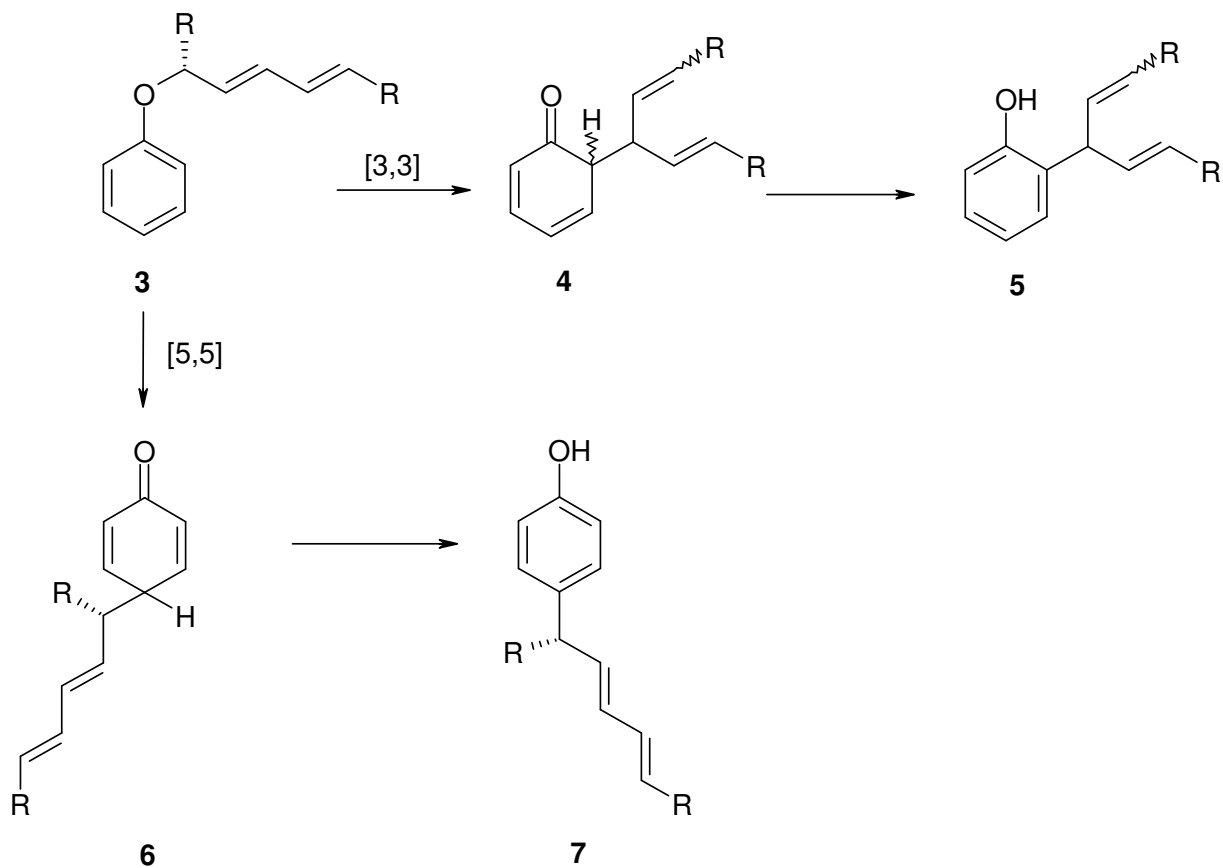
Biradikaloid



1C

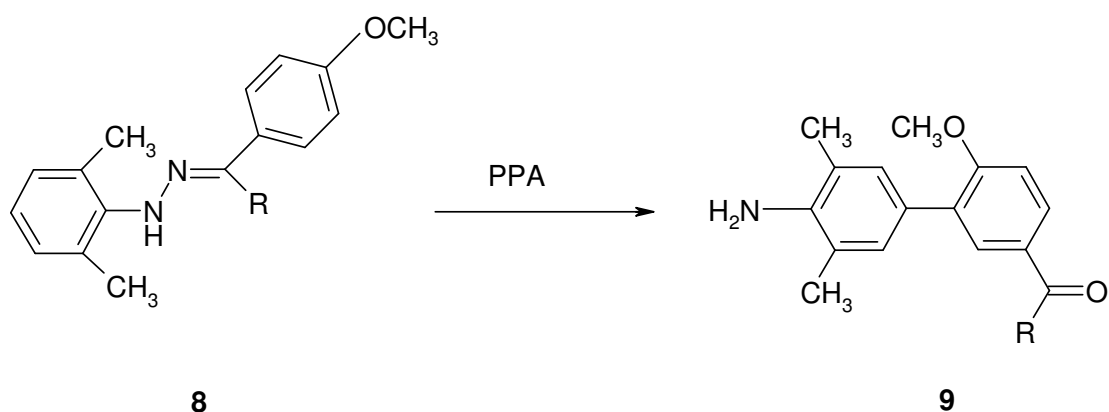
Bis-Allyl-Radikalpaar

Während [3,3]-sigmatrope Umlagerungen ausführlich untersucht und beschrieben wurden²⁻⁸⁾, sind für [5,5]-sigmatrope Umlagerungen bis heute nur wenige Beispiele bekannt, die vorwiegend bei heteroatomhaltigen Verbindungen²⁰⁻²⁴⁾ beobachtet wurden. Die erste Reaktion dieser Art wurde 1968 von Frater und Schmid^{20a)} aufgefunden. Beim Erhitzen von 2,4-Pentadienylphenylether **3** wurde neben dem Produkt einer Claisen-Umlagerung **5** auch das einer [5,5]-Umlagerung **7** isoliert.

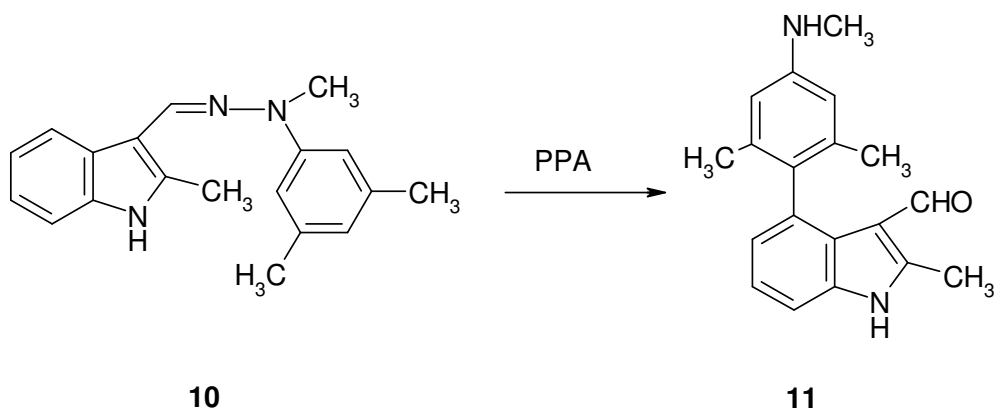


Experimentelle Studien ^{20b)} stellten sicher, dass die Bildung von **7** bzw. **6** nicht durch zwei konsekutive [3,3]-sigmatrope Claisen-Umlagerungen erfolgt.

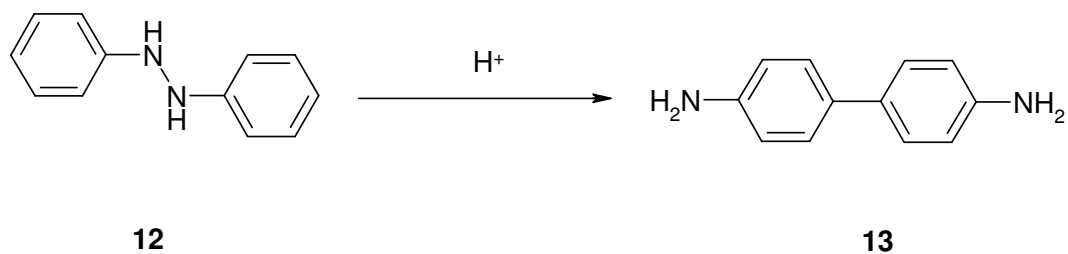
Einige Jahre später wurde von Fusco und Sannicolo ²¹⁾ die mit Polyphosphorsäure katalysierte Umlagerung von Arylketon-2,6-dimethylphenylhydrazonen **8** zu Biphenylderivaten **9** untersucht.



Diese Reaktion konnte später auf weitere Dimethylhydrazone übertragen werden. Ein Beispiel dafür ist die Umlagerung des 3,5-Dimethylphenylhydrazons **10** von 3-Formyl-2-methylindol ²²⁾ zu dem entsprechenden 2-Methyl-3-formyl-4-[2,6-dimethyl-4-(methylamino)phenyl]indol (**11**).

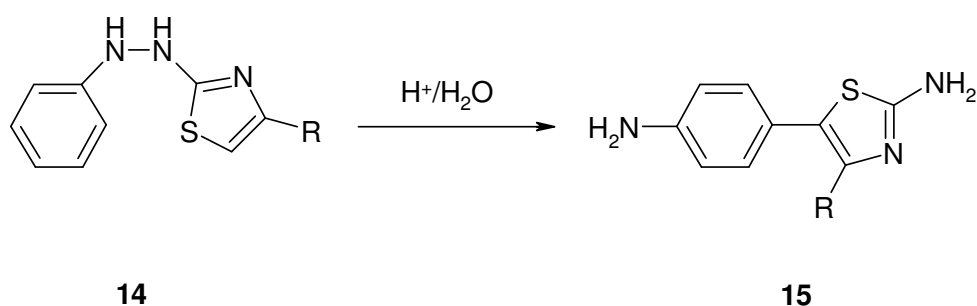


Das wohl bekannteste Beispiel einer [5,5]-sigmatropen Umlagerung stellt die schon lange bekannte Benzidin-Umlagerung²⁵⁾ dar. Bei dieser säurekatalysierten Reaktion liefert das Hydrazobenzol (**12**) Benzidin (**13**).

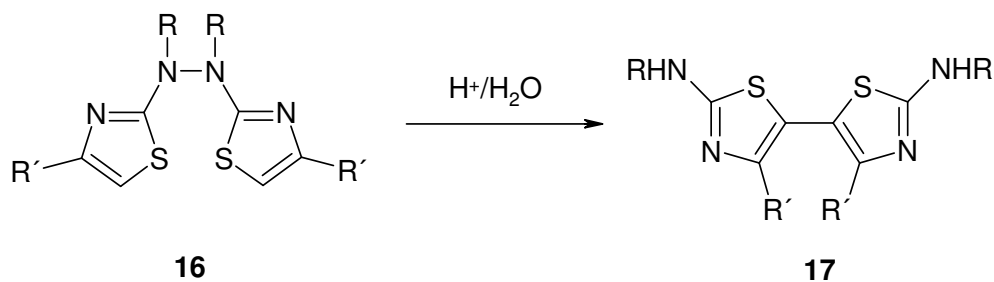


Shine *et al*²⁶⁾ untersuchten den Mechanismus der Benzidin-Umlagerung mittels kinetischer Isotopieeffekte, die einen konzertierten Mechanismus dieser Reaktion belegen.

In jüngster Zeit gelang es Lee *et al.* ²⁷⁾ die Benzidin-Umlagerung auf Thiazol-Derivate zu übertragen. Während die Umlagerung der *N*-Phenyl-*N'*-(2-thiazolyl)hydrazine **14a -c** zu den entsprechenden 2-Amino-5-(*p*-aminophenyl)thiazolen **15a -c** führt, liefern die *N,N'*-Bis(2-thiazolyl)hydrazine **16 a – f** die 5,5'-Bis-(2-aminothiazole) **17 a – f**, denen als potentielle Bausteine für eine neue Polythiazol-Synthese Interesse zukommt.

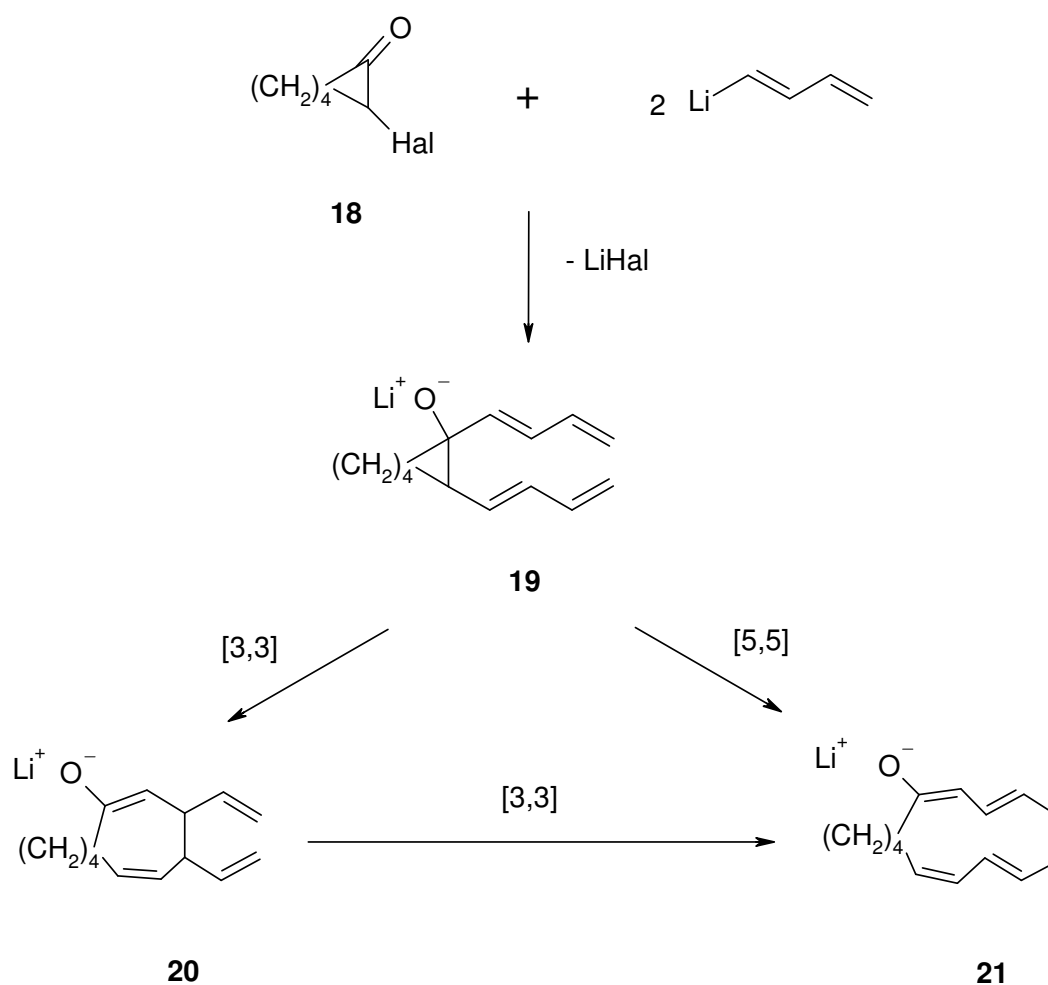


14, 15	a	b	c
R	CH ₃	H	C ₆ H ₅

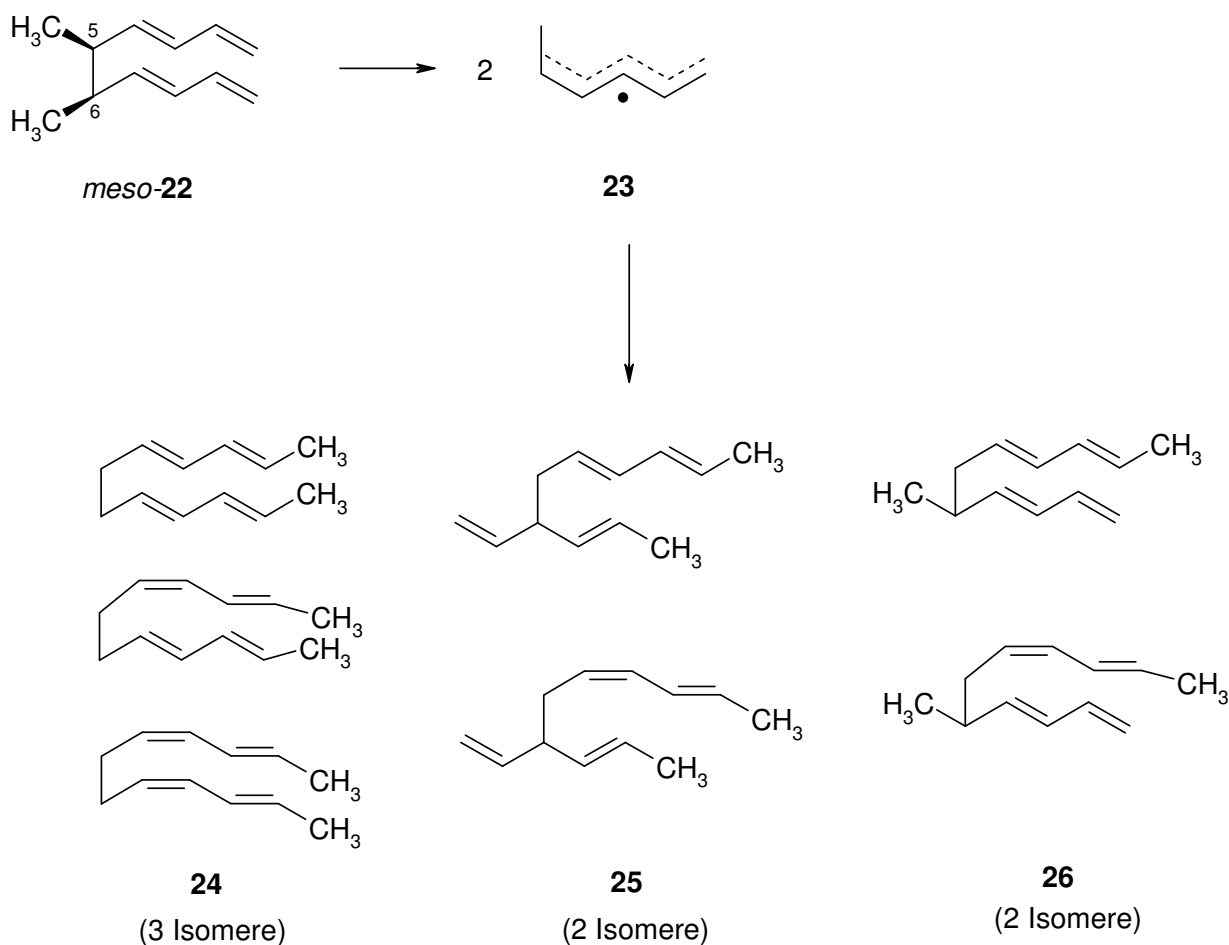


16, 17	a	b	c	d	e	f
R	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H
R'	CH ₃	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	C ₆ H ₅

Bei Versuchen zur Entwicklung einer Methode zum Aufbau mittlerer Ringe, nutzten Wender *et al* ^{28a)} eine neue [5,5]-sigmatrope Umlagerung von Dienolaten **19**, wobei der Reaktionsweg über das Zwischenprodukt **20** und zwei konsekutive [3,3]-sigmatrope Umlagerungen nicht ausgeschlossen ist ^{28b)}. Die Reaktionsfolge ermöglicht die Ringerweiterung cyclischer α -Halogenketone **18** um acht C-Atome zu den cyclischen Tetraenen **21**.

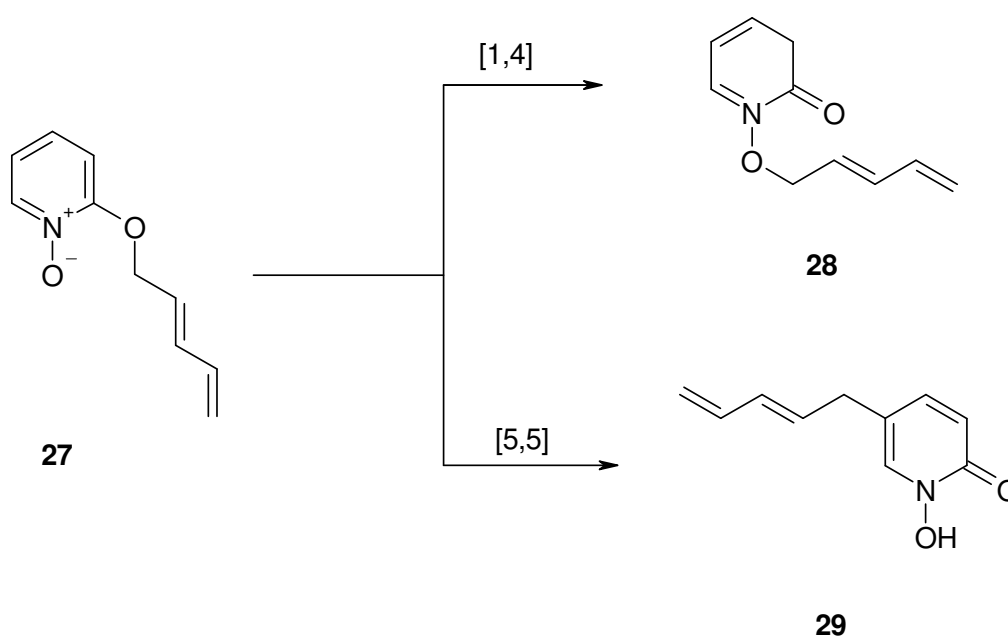


Gibson und Pettit ²⁹⁾ untersuchten das thermische Verhalten von 5,6-Dimethyl-1,3,7,9-decatetraen (**22**), das prinzipiell sowohl eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung als auch eine analoge [5,5]-sigmatrope Umlagerung eingehen könnte. Die thermische Umlagerung lieferte jedoch eine Produktmischung, deren Bildung mit einem radikalischen Mechanismus zufriedenstellend erklärt wurde.

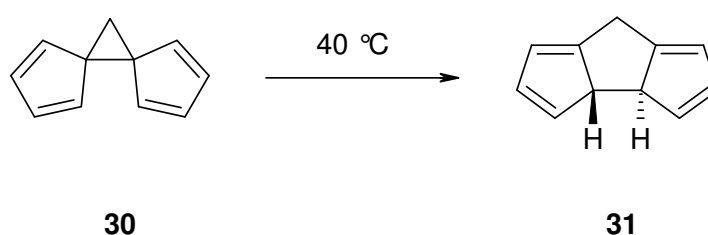


Durch homolytische Spaltung der Bindung zwischen C-5 und C-6 resultieren zwei resonanzstabilisierte 1-Methylpentadienylradikale (**23**), die durch Rekombination die Reaktionsprodukte bilden. Ein weiterer Hinweis auf einen radikalischen Verlauf der Reaktion ist die Bildung gleicher Produktmischungen sowohl ausgehend von *meso*-**22** als auch von (*D,L*)-**22**. Im Falle eines sigmatropen Mechanismus dürfte *meso*-**22** nur ein Produkt liefern, dessen Stereochemie sich von dem aus (*D,L*)-**22** unterscheiden sollte.

Im Gegensatz zur Umlagerung des 1,3,7,9-Decatetraens **22** dürfte nach Befunden von Ollis *et al.* ³⁰⁾ die [5,5]-Umlagerung des 2-Pentadienyloxypyridin-N-oxids (**27**) zum *N*-Hydroxy-5-pentadienyl-2-pyridon (**29**) in einer konzertierten Reaktion erfolgen. Sowohl die regiospezifische Produktbildung, als auch die beobachteten Lösungsmittelleffekte sind damit vereinbar. Eine konkurrierende [1,4]-Umlagerung führt zum *N*-Penta-2,4-dienyloxy-2-pyridon (**28**), wobei die Ausbeuten von der Polarität des Lösungsmittels abhängig sind. Während in stark polaren Lösungsmitteln wie Wasser oder Dimethylformamid durch [5,5]-sigmatrope Umlagerung 98 % *N*-Hydroxy-5-pentadienyl-2-pyridon (**29**) gebildet werden, liefert die Reaktion in schwach polaren Lösungsmitteln wie Tetrachlorethan 95 % *N*-Penta-2,4-dienyloxy-2-pyridon (**28**) als Produkt einer [1,4]-Umlagerung.

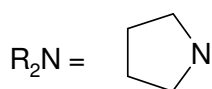
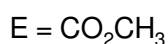
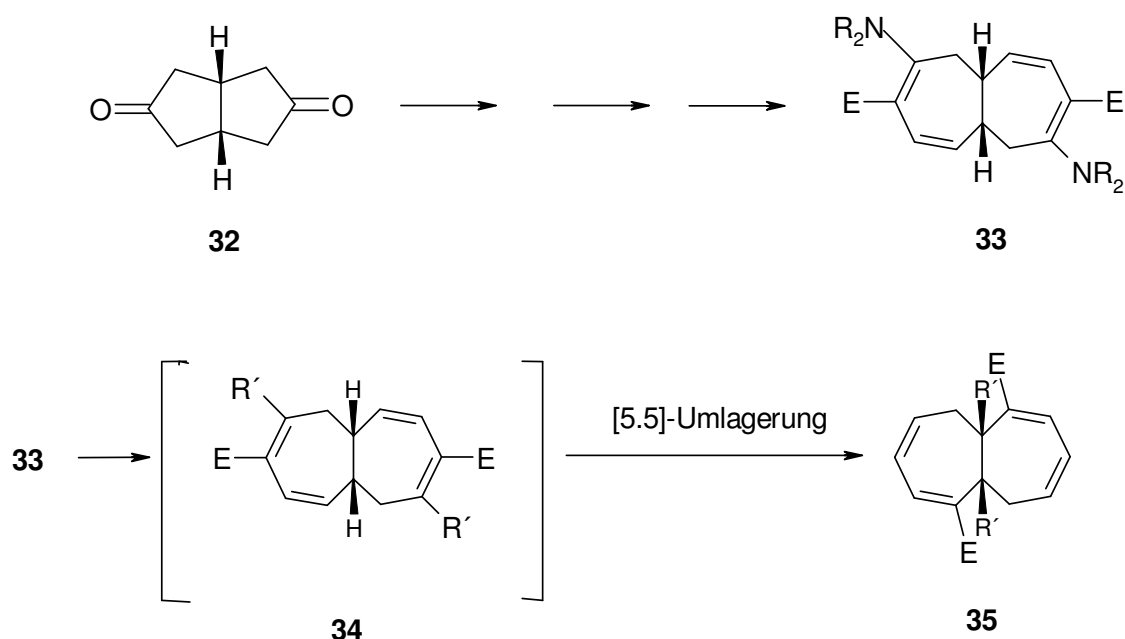


Hafner und Thiele^{31a)} schlossen für die von ihnen aufgefundene thermische Umlagerung des Homopentafulvens **30** zum *trans*-3a,3b-Dihydro-7H-cyclopenta[a]pentalen (**31**) einen [5,5]-sigmatropen Mechanismus nicht aus. Eine Entscheidung, ob diese stereoselektive Reaktion tatsächlich konzertiert erfolgt, konnte bislang nicht eindeutig getroffen werden. Nach Ergebnissen von Kraftfeldrechnungen^{31b)} könnte die Bildung von **31** auch in einer einstufigen Reaktion mit biradikalischem Übergangszustand erfolgen.



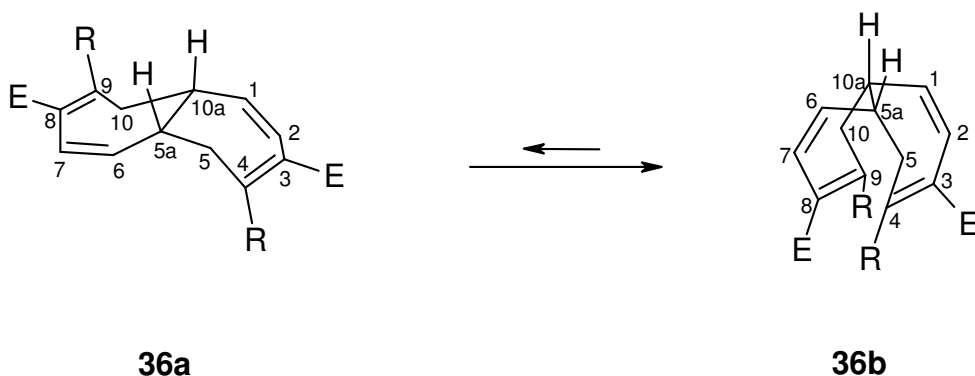
Auch einige thermische Isomerisierungs-Reaktionen des *cis*-9,10-Dihydronaphthols lassen sich prinzipiell mit einem [5,5]-sigmatropen Mechanismus erklären, doch weder Arbeiten Vogels *et al*³²⁾, noch solche von Paquette *et al*³³⁾ und Maier *et al*³⁴⁾ trugen zu einer experimentellen Bestätigung bei.

1985 wurde von Meinhardt³⁵⁾ erstmals eine [5,5]-Umlagerung bei dem bis dahin unbekannten Bicyclo[5.5.0]dodeca-2,4,8,10-tetraen-System beobachtet. Dabei lagert sich das aus *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**32**) über das Bis-enamin **33*** leicht generierbare *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen **34a** direkt nach seiner Bildung bereits bei 0 °C in das thermodynamisch stabilere 1,6-Isomer **35a** um³⁶⁾. Eingehende mechanistische Untersuchungen³⁷⁾ lassen darauf schließen, dass es sich hierbei um das bislang erste Beispiel für eine [5,5]-sigmatrope Umlagerung eines Carbocyclus handelt.



34, 35	a	b
R'	H	D

* Um eine einfache Darstellung zu ermöglichen, wird für die Tetrahydroheptalen-Formeln jeweils nur ein Enantiomer abgebildet.



R= H, D

Modellbetrachtungen lehren, dass das 5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalensystem zwei bevorzugte Grenzkonformationen ausbilden kann, und zwar eine „offene“ **36a** und eine „käfigartige“ Struktur **36b**.

Eine Röntgenstrukturanalyse³⁸⁾ des Bis-enaminoesters **33** (Abb. 2) bestätigte, dass der Bicyclus zumindest im Kristall in der „offenen“ Konformation vorliegt. In dieser Konformation besteht keine sterische Hinderung zwischen den Pyrrolidin-Substituenten in 4- und 9-Position. Durch Reduktion werden diese sterisch anspruchsvollen Gruppen durch Wasserstoff bzw. Deuterium ersetzt. Durch die damit verbundene Aufhebung einer potentiellen sterischen Behinderung der Positionen 4 und 9 kann sich ein Gleichgewicht zwischen der „offenen“ und der „käfigartigen“ Konformation einstellen. In der „käfigartigen“ Konformation beträgt der Abstand zwischen den Positionen 4 und 9 etwa 3 Å, wodurch eine bindende Wechselwirkung zwischen diesen beiden Zentren der Dien-Hälften des Tetrahydroheptalens ermöglicht wird, die zu einer [5,5]-Umlagerung führen könnte.

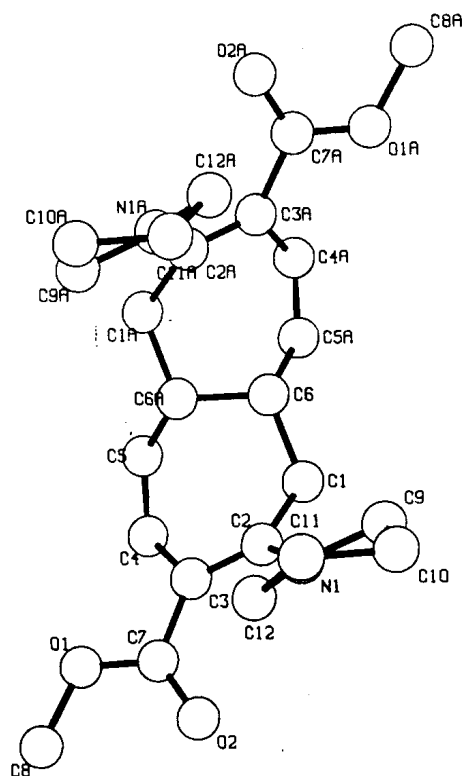
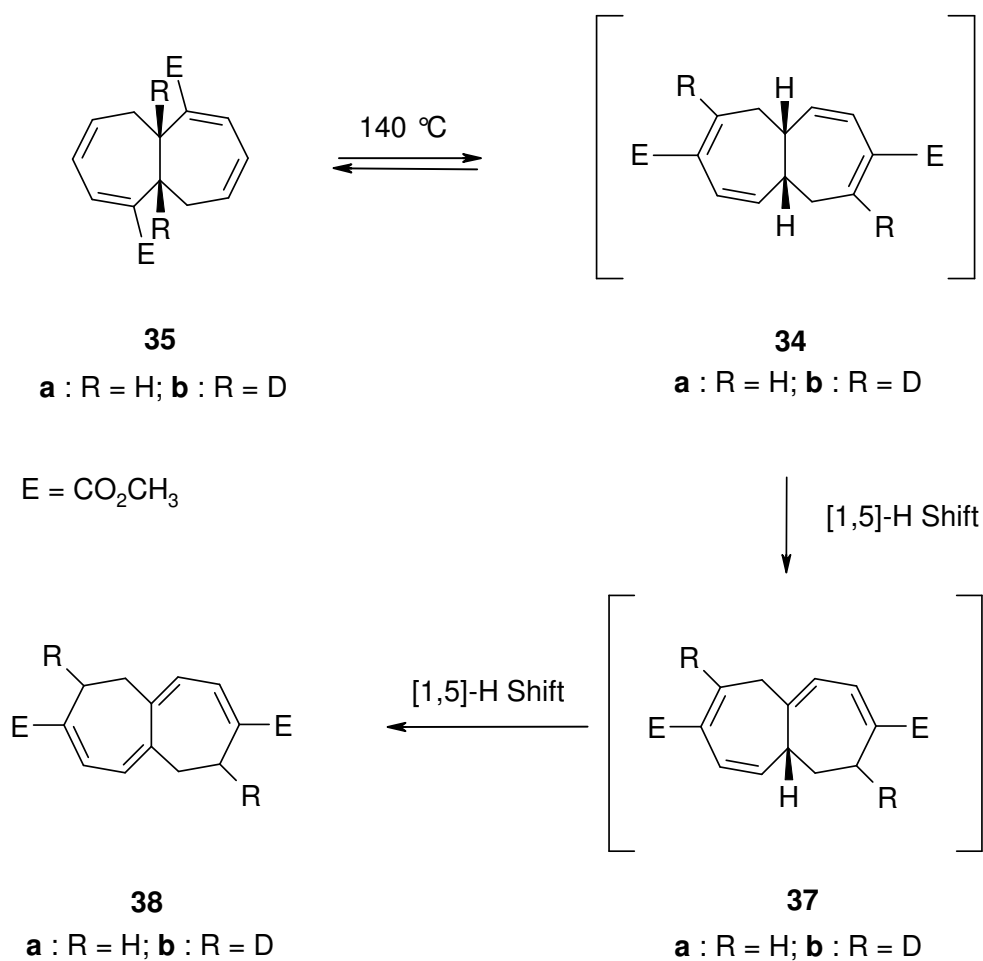


Abb. 2: Röntgenstrukturanalyse des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**33**)*

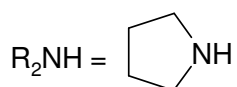
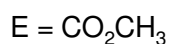
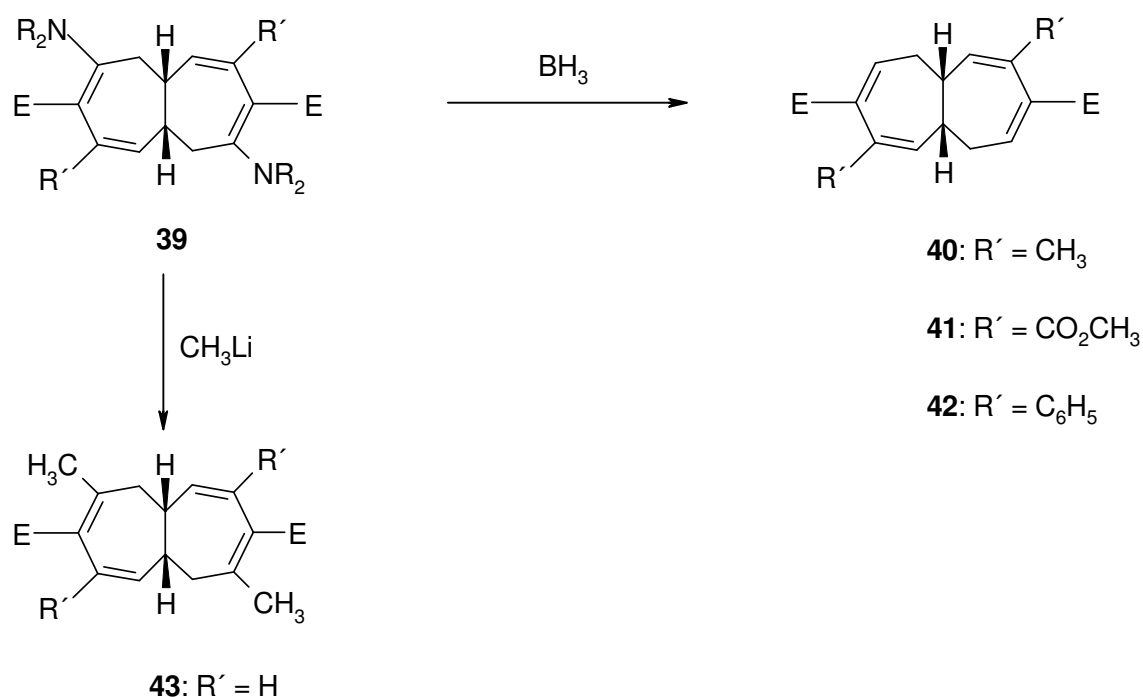
* Die Nummerierung der Atome entspricht nicht der Nomenklatur.

2. Problemstellung

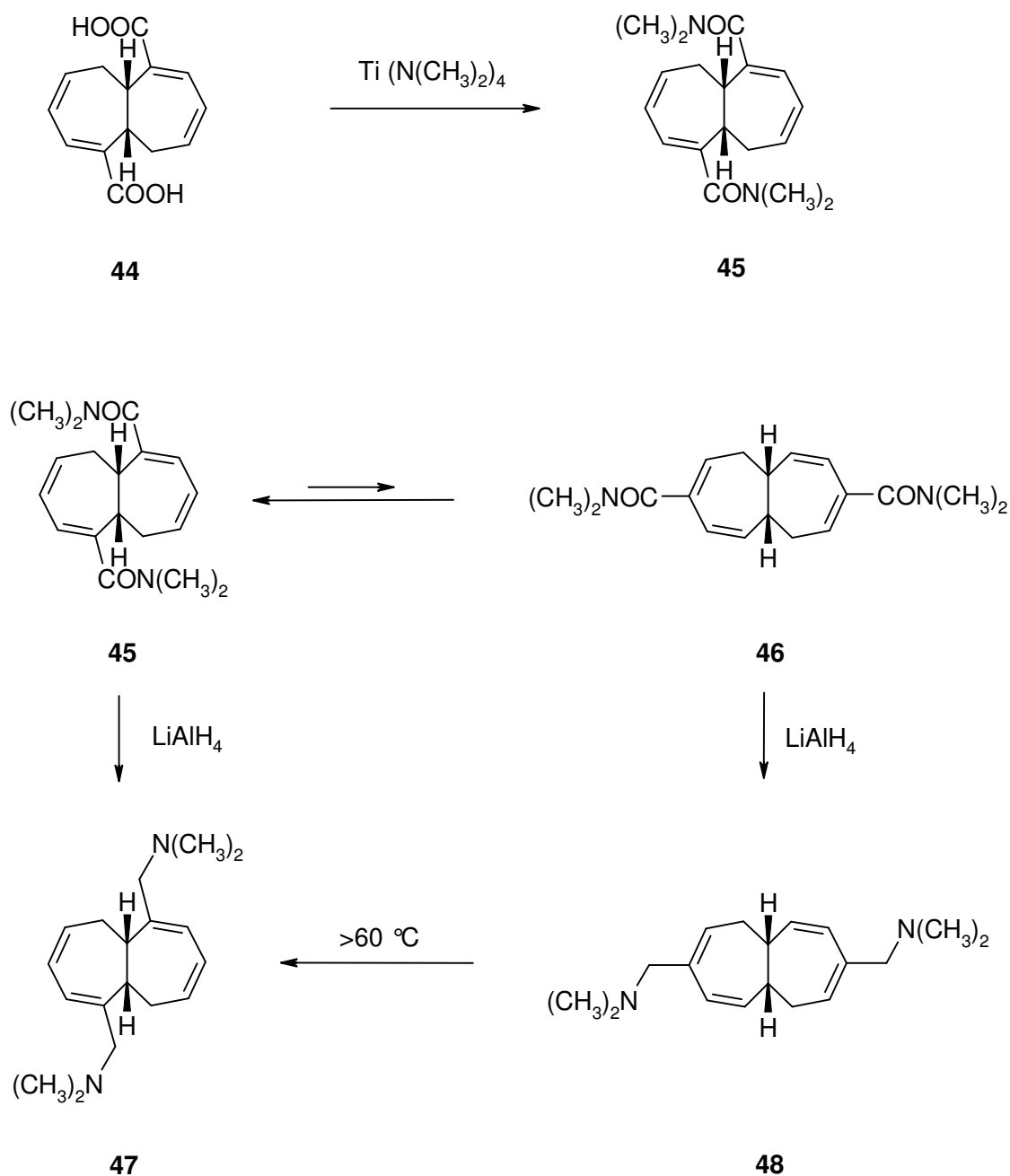
Untersuchungen von Zink³⁶⁾ und Hock³⁹⁾ zeigten, dass die [5,5]-Umlagerung von 5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalen bei erhöhter Temperatur reversibel ist, wobei allerdings das aus dem 1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**35a**) gebildete 3,8-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**34a**) durch zwei rasch erfolgende [1,5]-Wasserstoffverschiebungen in das stabilere 3,8-Bis(methoxycarbonyl)-1,2,6,7-tetrahydroheptalen (**38a**) mit vollkonjugiertem Tetraensystem übergeht. Die Bildung des ausschließlich an C-2 und C-7 deuterierten 3,8-Diesters **38b** beim Erhitzen des an C-5a und C-10a deuterierten 1,6-Diesters **35b** ist hierbei ein überzeugender Hinweis auf eine [5,5]-sigmatrope Umlagerung.



Im Gegensatz zum *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**34**) gehen die Tetrahydroheptalene **40**, **41**, **42** und **43** keine Gerüstumlagerung ein^{35, 36, 39}). Bemerkenswert ist hierbei, dass sterische Faktoren nur im Falle von **40** und **43** eine Annäherung der Positionen 2 und 7 erschweren und damit eine Umlagerung behindern. Eine Ursache für das Ausbleiben einer [5,5]-sigmatropen Umlagerung im Falle von **41** und **42** dürften die elektronischen Einflüsse der Substituenten sein.



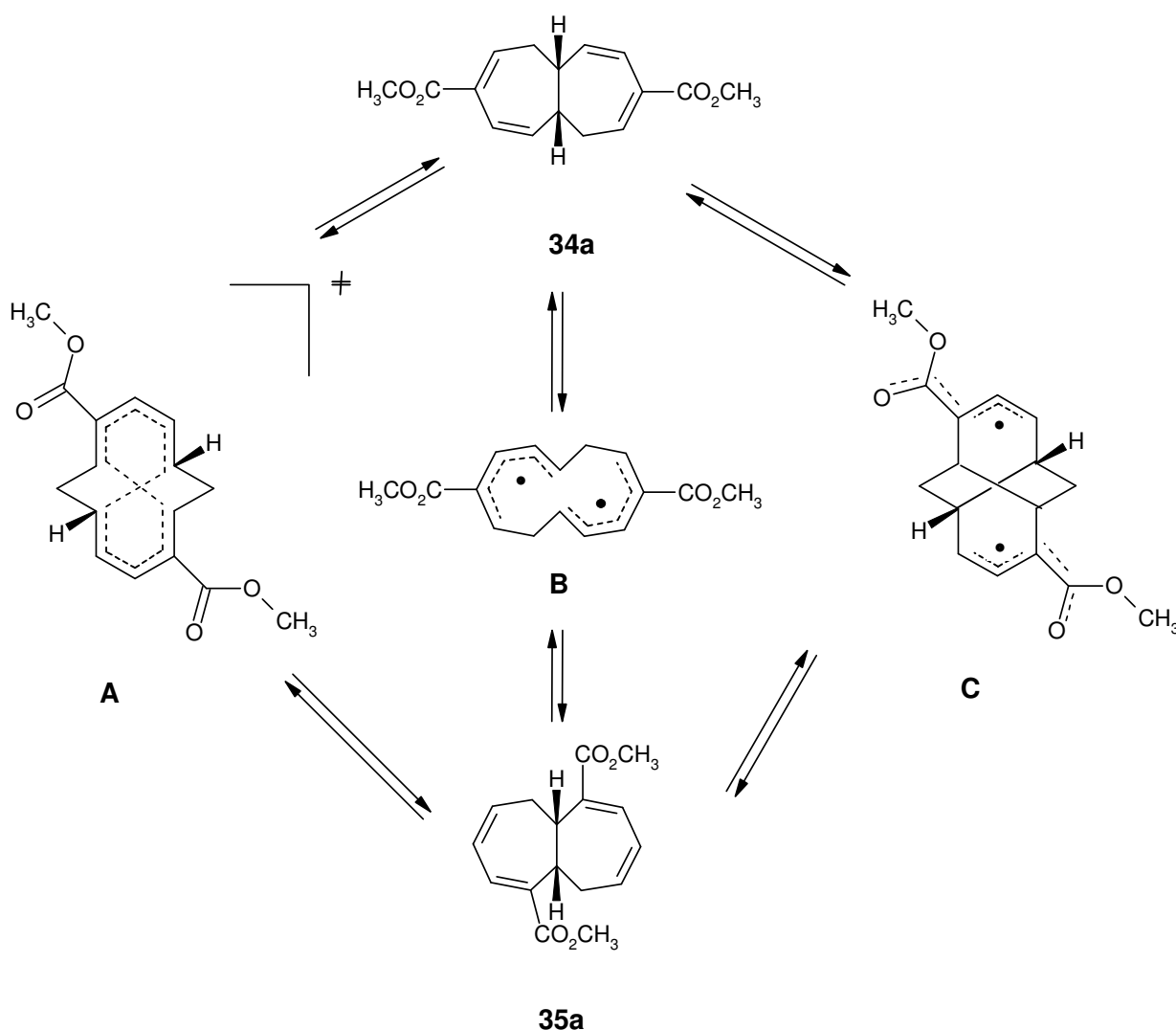
[5,5]-Sigmatrope Umlagerungen wurden auch bei den von der 1,6-Dicarbonsäure **44** abgeleiteten Amiden **45** und **46**, sowie bei den Aminen **47** und **48** beobachtet, jedoch unterscheiden sich diese Verbindungen erheblich in ihrer Umlagerungstendenz³⁷⁾.



So steht das bei der Umsetzung der 1,6-Dicarbonsäure **44** mit Tetrakis(dimethylamino)titan resultierende 1,6-Bis-amid **45**, in Lösung mit dem Isomeren 3,8-Bis-amid **46** im Gleichgewicht. Die aus diesen Diamiden durch Reduktion

mit Lithiumaluminiumhydrid darstellbaren 1,6- und 3,8-Dimethylamino-tetrahydroheptalene **47** und **48** zeigen hingegen ein den analogen Diestern **34** und **35** entsprechendes Verhalten: bei leicht erhöhter Temperatur lagert sich die 3,8-Verbindung **48** in das stabilere Isomer **47** um, das seinerseits auch bei höherer Temperatur keine Umlagerungstendenz zeigt.

Für die [5,5]-sigmatrope Umlagerung von Tetrahydroheptalenen sind prinzipiell folgende Mechanismen denkbar:



Zum einen könnte die Reaktion konzertiert erfolgen, wobei ein Übergangszustand **A** mit twistförmiger Konformation durchlaufen werden sollte. Zum anderen könnte die Isomerisierung aber auch über ein Biradikal vom Typ **B** oder eine biradikaloide Zwischenstufe von Typ **C** verlaufen. Die Bildung von **B** setzt voraus, dass der Bindungsbruch zwischen C-5a und C-10a vor der Bindungsbildung zwischen C-2 und C-7 stattfindet, vergleichbar mit der Bildung der Bis-Allyl-Zwischenstufe **1C** bei der Cope-Umlagerung (s. S. 3). Dagegen sollte Struktur **C** resultieren, falls zunächst die Bindung zwischen C-2 und C-7 gebildet wird und erst danach der Bindungsbruch zwischen C-5a und C-10a erfolgt. Damit ist **C** der biradikaloiden Spezies **1B** der Cope-Umlagerung ähnlich.

Die von Luo^{37, 38)} gemessenen thermodynamischen und kinetischen Parameter der Umlagerung der Amide **45** und **46**, besonders die negative Aktivierungsentropie, sprechen für einen konzertierten Mechanismus. Obwohl mit großer Fehlergrenze behaftet, deuten auch die kinetischen Daten von Zink³⁶⁾ auf einen solchen Mechanismus hin, schließen aber eine Zwischenstufe vom Typ **C** nicht aus, zumal offenbar die Umlagerung des 1,6-Diesters **35a** zum 3,8-Diester **34a** mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels beschleunigt wird³⁶⁾.

Diese Diskrepanz zwischen den mit einer [5,5]-sigmatropen Umlagerung von 5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalenen in Einklang stehenden thermodynamischen und kinetischen Parametern und den beobachteten Lösungsmittel- und Substituenten-Effekten regte dazu an, mit stereochemischen Studien zur Klärung des Mechanismus dieser Reaktion beizutragen. Dazu sollte die Chiralität des substituierten *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalensystems genutzt werden. Wie die Formelbilder in Abb. 3 zeigen, sind sowohl die „offene“ als auch die „käfigartige“ Konformation des Bicyclus axial chiral.

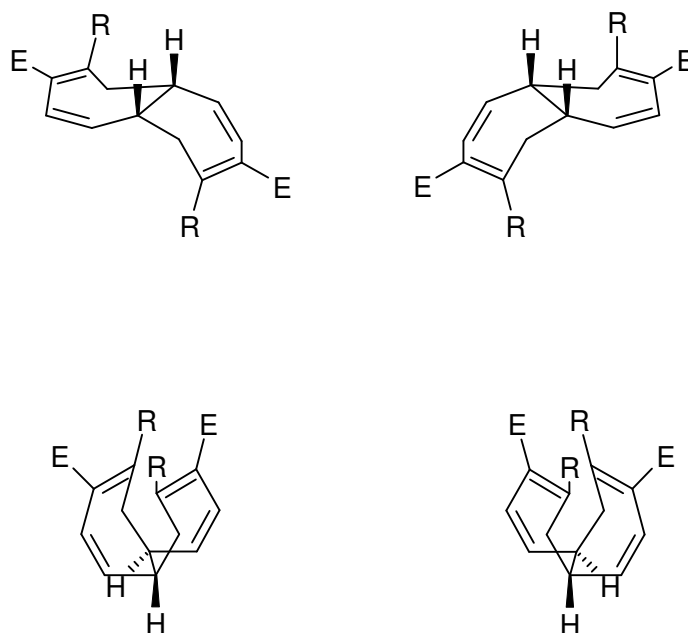


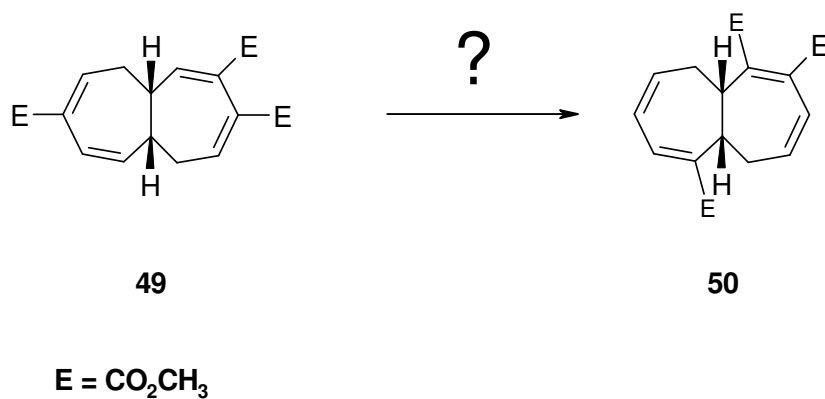
Abb. 3: Enantiomerenpaare unterschiedlicher Konformationen von *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalenen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten enantiomerenreine oder angereicherte *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalene dargestellt und deren [5,5]-Umlagerung untersucht werden. Aufgrund der axialen Chiralität des Tetrahydroheptalen-Systems und der Geometrie der „käfigartigen“ Konformation war zu erwarten, dass bei einer Umlagerung über den Übergangszustand **A** oder die Zwischenstufe **C** die optische Aktivität erhalten bleibt, während bei einer solchen über den Übergangszustand **B** Racemisierung eintreten sollte.

Interessante Beiträge zum Verständnis des Mechanismus dieser [5,5]-Umlagerung waren auch durch Untersuchungen von Tetrahydroheptalenderivaten, die mehr als zwei Substituenten enthalten, zu erwarten.

Um Informationen über den Substituenteneinfluss auf die Umlagerungstendenz tetrasubstituierter Tetrahydroheptalene zu erhalten, sollten weitere Derivate mit Säurechlorid-, Amid- oder Amin-Funktionen dargestellt werden.

Schließlich sollten Versuche zur Synthese des *cis*-2,3,8-Tris (methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**49**) unternommen werden. Sterisch und elektronisch sollte diese Verbindung eine Mittelstellung zwischen dem Diester **34** und dem Tetraester **41** einnehmen, was sich auch in der Tendenz zur [5,5]-sigmatropen Umlagerung zeigen sollte.



3. Synthesen und Versuche zur Trennung chiraler Tetrahydroheptalene

3.1. Darstellung racemischer Tetrahydroheptalen-Derivate

Die strukturellen Besonderheiten und die Chiralität der *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalene werden durch Vergleich mit den eingehend untersuchten Heptalenen^{40,41)} deutlich.

Heptalen - ein bicyclisches nichtbenzoides π -Elektronensystem mit einem $4n$ -Perimeter - besitzt im Grundzustand lokalisierte Doppelbindungen^{40,41b,41d)}, so dass Heptalenderivate als zwei π -Bindungsisomere vorliegen können (Abb. 4). Röntgenstrukturanalysen⁴²⁾ bestätigten zudem, dass Heptalene in kondensierter Phase eine energetisch günstige C_2 -symmetrische Doppelbootkonformation einnehmen. Die somit axial chiralen Heptalene unterliegen infolgedessen zwei dynamischen Prozessen, einer π -Bindungsverschiebung („Bond Shift“, BS)^{40,41b,41d)} und einer Ringinversion („Ring Inversion“, RI)^{42b)}.

Knaupp^{42b,44)} gelang es im Falle des 1,2-Bis(methoxycarbonyl)-5,6,8,10-tetramethylheptalens (**51**) erstmals, die vier Isomeren zu trennen und die kinetischen Parameter der zwei isodynamischen Prozesse zu ermitteln.

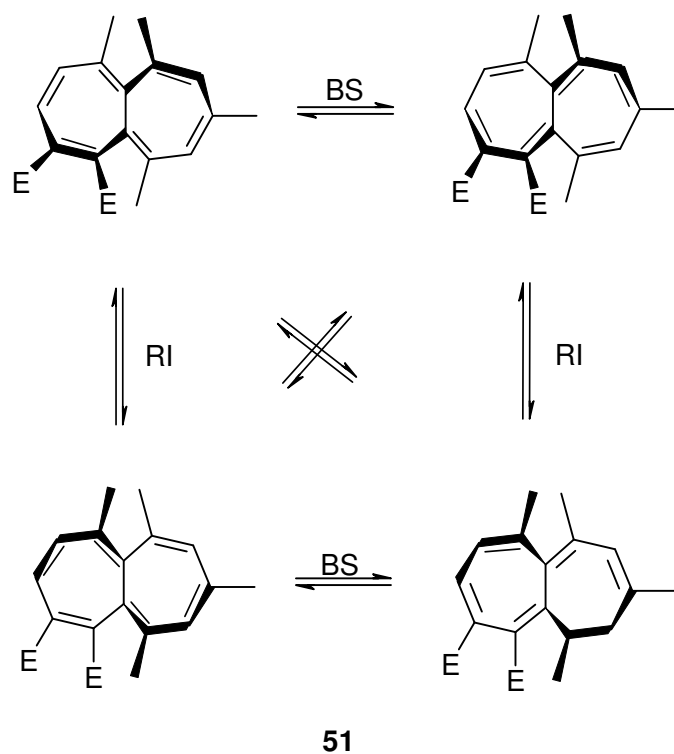


Abb. 4: π -Bindungsverschiebung („Bond Shift“, BS) und Ringinversion („Ring Inversion“, RI) des 1,2-Bis(methoxycarbonyl)-5,6,8,10-tetramethylheptalens (**51**)

Im Gegensatz zu den Heptalenen zeichnen sich die *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalene durch sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome in den Brückenkopfpositionen aus. Damit sind sowohl eine Doppelbindungsverschiebung als auch eine Ringinversion ausgeschlossen. Sie weisen sowohl in den offenen als auch in den käfigartigen Formen eine C_2 -Drehachse⁴⁵⁾ auf und sind chiral⁴⁶⁾ (Abb. 5).

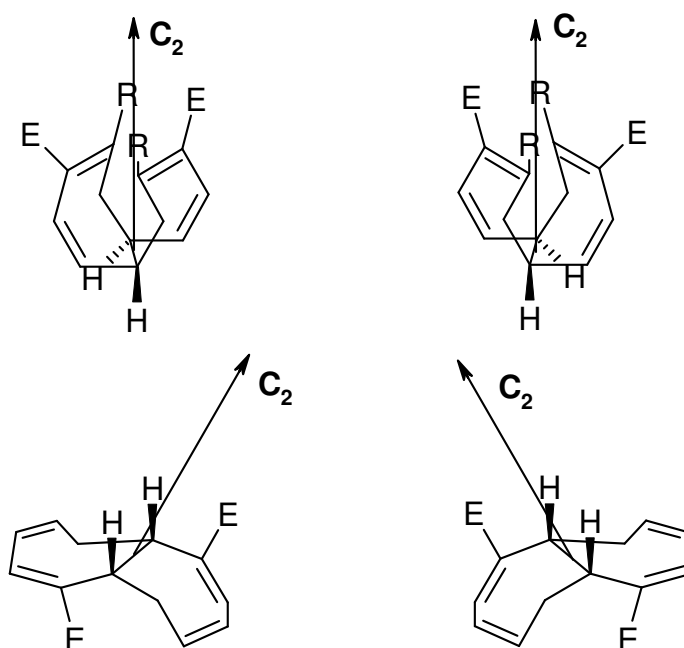
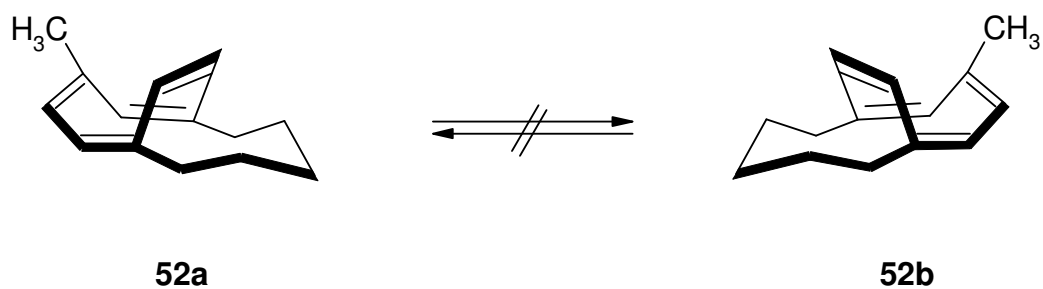
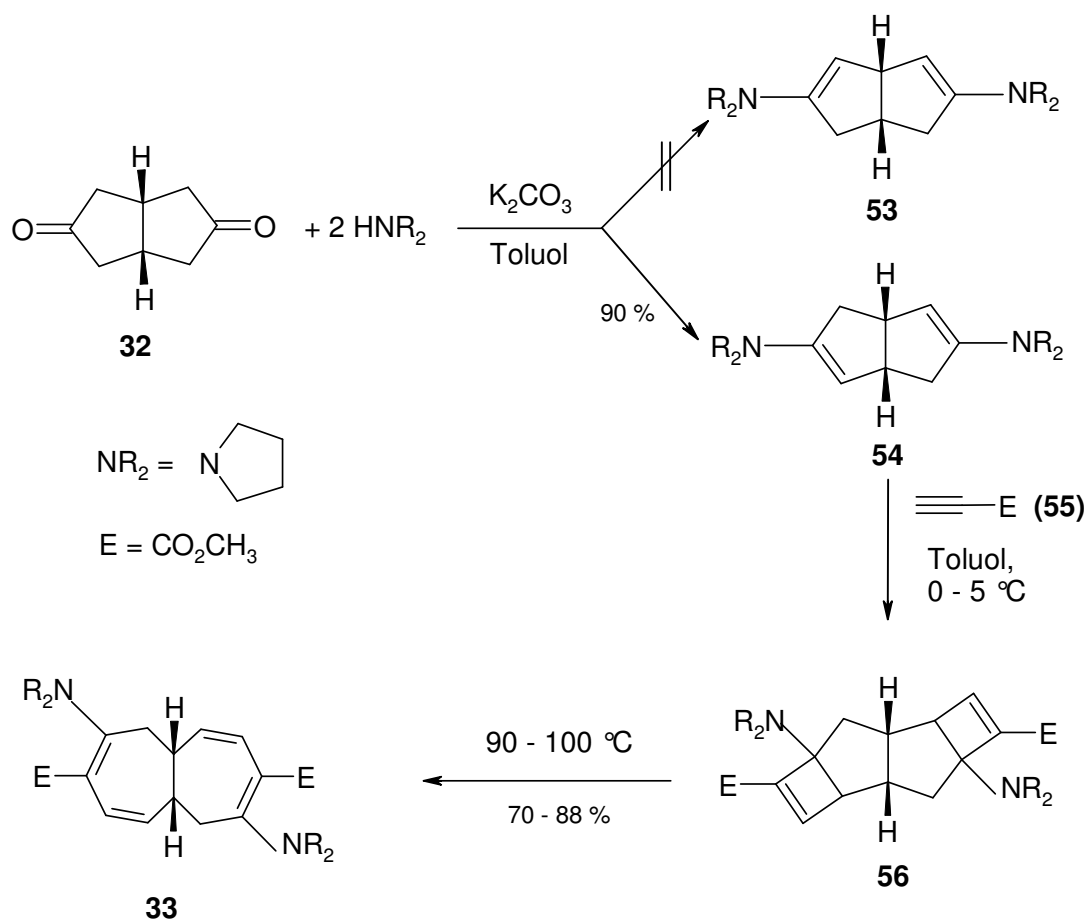


Abb. 5: Symmetrieelemente der offenen und käfigartigen Formen von Tetrahydroheptalenen

Eine Racemisierung von *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalen-Derivaten ist auch bei höherer Temperatur nicht zu erwarten. Ein ähnliches Beispiel für eine behinderte Racemisierung liefern die von Paquette⁴⁷⁾ untersuchten verbrückten Cyclooctatetraene **52**, deren Enantiomere selbst bei 158 °C keine Racemisierung eingehen.



Ein experimenteller Nachweis der Chiralität von *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalenen war von einer NMR-spektroskopischen Untersuchung des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**35a**) und dessen Vorstufe, des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**33**) in Gegenwart von chiralen Verschiebungsreagenzien zu erwarten.

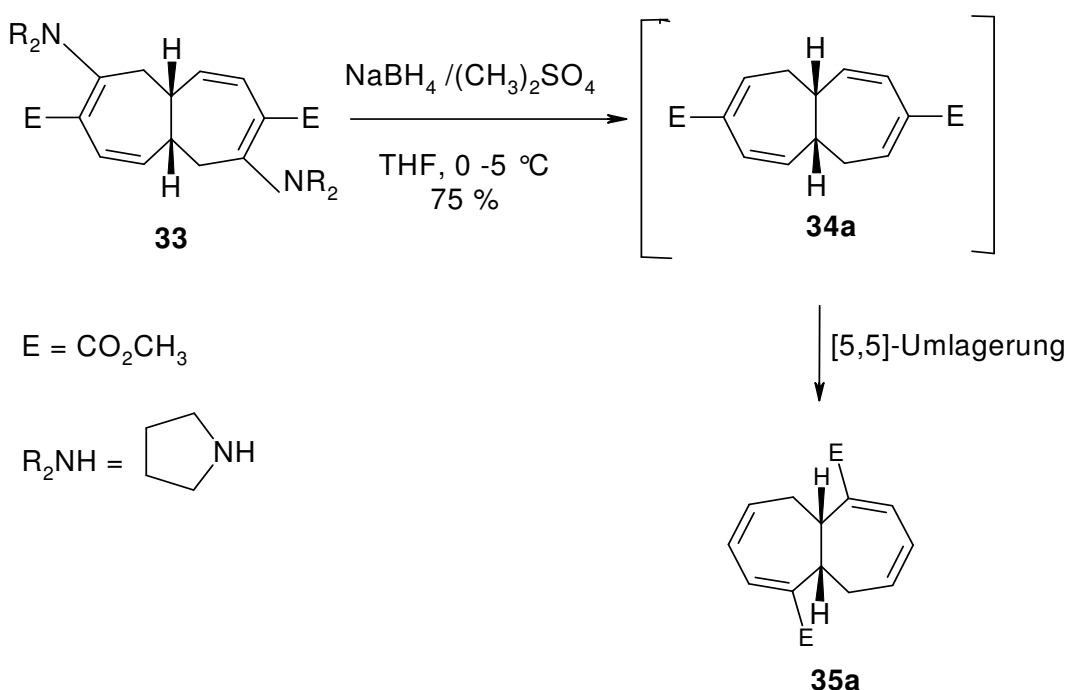


- Zur Synthese der dafür benötigten Tetrahydroheptalene wird zunächst das *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**32**)⁴⁸⁾ mit Pyrrolidin umgesetzt⁴⁹⁾, wobei sich von den zu erwartenden Regioisomeren **53** und **54** nur letzteres, mit C_2 -Symmetrie⁴⁵⁾, das 3,7-
- 1 Bispyrrolidino-*cis*-bicyclo[3.3.0]octa-2,6-dien (**54**) in guter Ausbeute bildet. Eine
 - 2 zweifache [2+2]- Cycloaddition^{50,51)} mit Propiolsäuremethylester (**55**) führt zu dem
- Tetracyclus **56**, auf dessen Isolierung verzichtet werden kann, da sich dieser bereits unter milden Bedingungen in einer elektrocyclischen Ringöffnung⁵⁰⁾ in das *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**33**) überführen lässt.

Versuche zur Optimierung dieser Reaktionssequenz lieferten bis zu 79 % d.Th. des Diaminodiesters **33** als gelbes, feinkristallines Pulver.

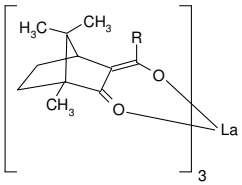
Über eine leicht modifizierte Synthese des Diaminodiesters **33**, die allerdings zu geringeren Ausbeuten führt, berichteten 1999 auch Dehmlow *et al*⁵³⁾.

- 3a** Die anschließende reduktive Eliminierung der beiden Pyrrolidinogruppen⁵⁴⁾ mit Boran-Dimethylsulfid³⁶⁾ oder Natriumborhydrid und Dimethylsulfat⁵⁵⁾ führt über das
3b nicht isolierbare 3,8-Isomer **34a** zum *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**35a**) mit Ausbeuten bis zu 70 %.



Während chiroptische Methoden zur Ermittlung von Chiralität und optischer Reinheit einer Verbindung zumeist eine Enantiomerentrennung voraussetzen⁵⁶⁾, erlauben neuere NMR-spektroskopische Methoden entsprechende Untersuchungen auch ohne eine vorausgehende Racematspaltung. Neben chiralen Lösungsmitteln („Chemical Solvating Agents“, CSA)⁵⁷⁾ und chiralen Derivatisierungsreagenzien („Chiral Derivatizing Agents“, CDA)⁵⁸⁾, ermöglichen vor allem chirale Verschiebungsreagenzien („Chemical Shift Reagents“, CSR)⁵⁹⁾ eine Untersuchung chiraler Verbindungen. Die chiralen Shift-Reagenzien CSR bilden mit einem Racemat diastereomere Komplexe, die eine Aufspaltung der NMR-Signale bewirken. Bei den Chemical Shift Reagents handelt es

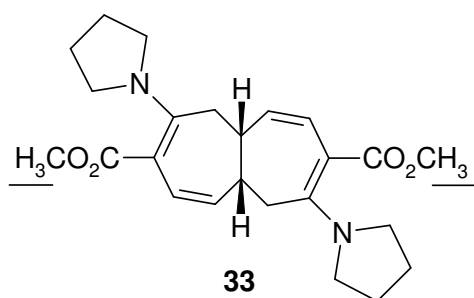
sich um Lanthanoid-trisdiketonate von Typ $\text{La}(\text{R-CO-CH-CO-R}')_3$, die durch Variation des Metalls oder des Liganden unterschiedliche Aufspaltungen der Signale chiraler Verbindungen hervorrufen⁶⁰⁾.

Struktur	Metall		
	Eu	Pr	Yb
			
$\text{R} = \text{CF}_3$	57a	58a	59a
$\text{R} = \text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2$	57b	58b	59b

Zur Untersuchung der Tetrahydroheptalensysteme wurden als CSR die Acylcampher-Derivate **57a,b**, **58a,b**, und **59a,b** eingesetzt. Durch Variation von Metall und Liganden sollte eine optimale Aufspaltung der NMR-Signale erreicht, und somit auch eine spätere Bestimmung der optischen Reinheit ermöglicht werden. Zur Differenzierung der ^1H -NMR-Signale enantiomerer Tetrahydroheptalene sollten sich vor allem die Signale der Methylprotonen der Estergruppen des Diaminodiesters **33** und des 1,6-Diesters **35a** eignen.

- 4 Tatsächlich weisen die ^1H -NMR-Spektren des Diaminodiesters **33** mit Lanthanoid-tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] und mit Lanthanoid-tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] Aufspaltungen der Methylprotonen-Signale von bis zu 15,45 Hz auf (Tab. 1).

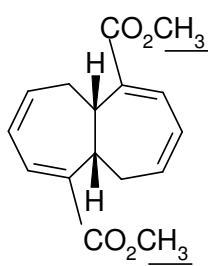
Tab. 1: Chemische Verschiebungen und maximale Aufspaltung der Methylprotonen-Signale von **33** bei Zugabe der chiralen Shift-Reagenzien **57 - 59** (300 MHz ^1H -NMR, CDCl_3)



Chirales Shift Reagenz	Verschiebung	$\Delta\delta$
57a	3.76 ppm	$\Delta\delta = 4.64 \text{ Hz}$
57b	3.55 ppm	$\Delta\delta = 4.58 \text{ Hz}$
58a	3.95 ppm	$\Delta\delta = 4.99 \text{ Hz}$
58b	3.94 ppm	$\Delta\delta = 15.45 \text{ Hz}$
59a	3.52 ppm	$\Delta\delta = 10.89 \text{ Hz}$
59b	3.97 ppm	$\Delta\delta = 10.45 \text{ Hz}$
57a + 59a	3.80 ppm	$\Delta\delta = 3.59 \text{ Hz}$

- 5 Auch die Umsetzung des 1,6-Diesters **35a** mit dem gleichen CSR führt zu Aufspaltungen der ^1H -NMR-Signale der Methylprotonen der Estergruppen, wenngleich auch die Größe der Verschiebung erheblich geringer ist als im Falle des Diaminodiesteres **33** (Tab. 2).

Tab. 2: Chemische Verschiebungen und maximale Aufspaltung der Methylprotonen-Signale von **35a** bei Zugabe der chiralen Shift-Reagenzien **57 - 59** (300 MHz ^1H -NMR, CDCl_3)



35a

Chirales Shift Reagenz	Verschiebung	$\Delta\delta$
57a	3.92 ppm	$\Delta\delta = 2.20 \text{ Hz}$
57b	3.67 – 3.46 ppm	$\Delta\delta = 0.46 \text{ Hz}$
58a	3.96 ppm	$\Delta\delta = 0.77 \text{ Hz}$
58b	3.90 ppm	$\Delta\delta = 0.00 \text{ Hz}$
59a	3.62 ppm	$\Delta\delta = 2.31 \text{ Hz}$
59b	4.02 ppm	$\Delta\delta = 4.62 \text{ Hz}$

Damit konnte erstmals die axiale Chiralität von *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalenderivaten auch experimentell nachgewiesen werden.

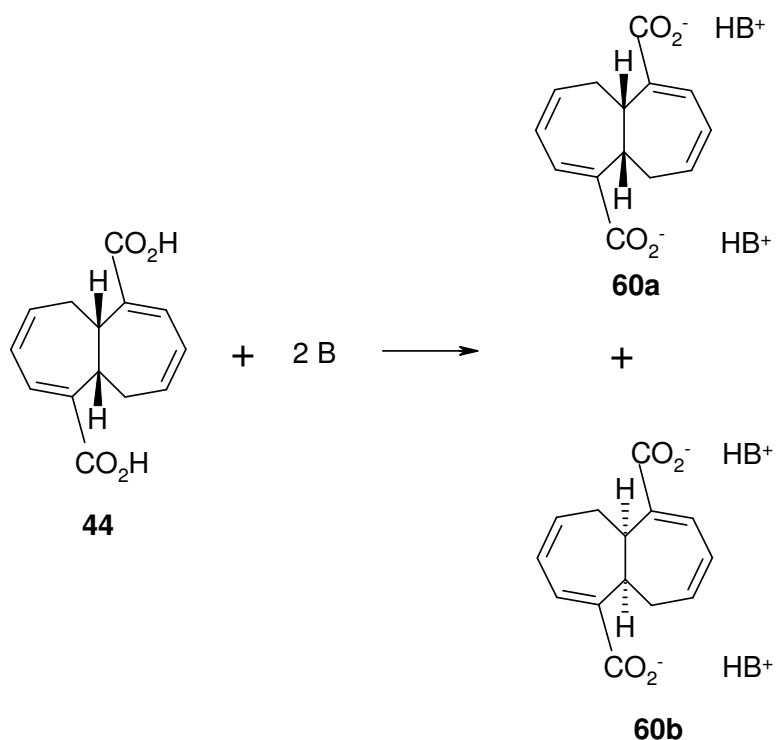
Die gegenüber dem 1,6-Diester **35a** größeren Verschiebungsunterschiede $\Delta\delta$ im Fall des Diaminodiesters **33** beruhen vermutlich auf der gesteigerten Komplexierungstendenz des Diaminodiesters **33**, die durch die Pyrrolidin-Substituenten in den Positionen 4 und 9 hervorgerufen wird.

3.2. Darstellung und Versuche zur Trennung von diastereomeren Salzen des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44)

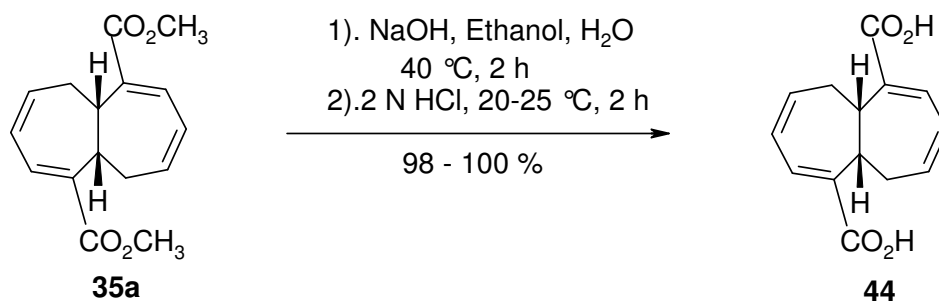
Nach der ^1H -NMR-spektroskopischen Ermittlung der Pseudokontakt-Verschiebungen bei Lanthanoid-Komplexen der chiralen Tetrahydroheptalene **33** und **35a**, sollten die enantiomerenreinen oder zumindest angereicherten Tetrahydroheptalenderivate durch Racematspaltung zugänglich gemacht werden. Dazu bot sich sowohl eine chemische Trennung der Enantiomeren über Diastereomere als auch eine chromatographische Trennung auf diastereoselektiven Festphasen an.

Für eine Enantiomeren-Trennung von Tetrahydroheptalenderivaten im präparativen Maßstab erschien eine von Knaup^{42b,44b)} bei der Trennung der chiralen Heptalen-1,2-diester **51** erfolgreich angewandte „klassische“ Racematspaltung durch fraktionierende Kristallisation diastereomerer Derivate besonders aussichtsreich.

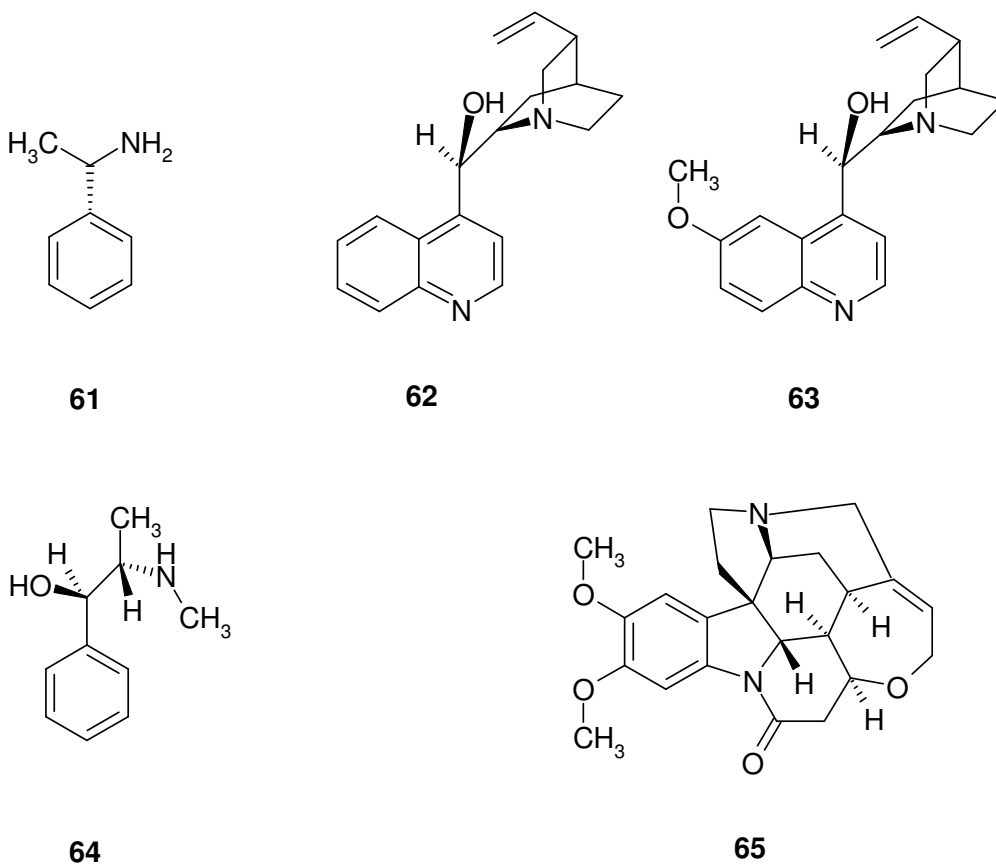
Dazu sollte zunächst das leicht zugängliche *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) mit optisch aktiven Aminen⁶¹⁾ B in diastereomere Ammoniumsalze **60** übergeführt und diese durch fraktionierende Kristallisation getrennt werden.



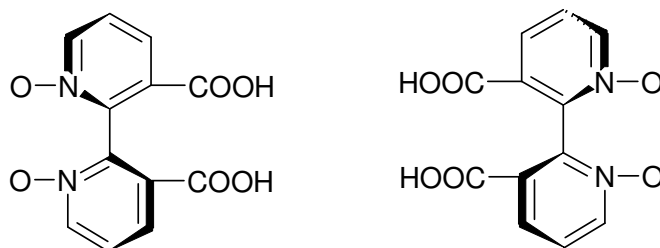
- 6** Die Verseifung des Diesters **35a** zur Dicarbonsäure **44** gelang glatt durch Erhitzen in ethanolischer Natronlauge.



Während bei den diastereomeren Salzen von **44** mit (-)-1-Phenylethylamin (**61**),
7a-d Cinchonin (**62**), Chinin (**63**) und Ephedrin (**64**), trotz zahlreicher
 Kristallisationsversuche⁶¹⁻⁶³) keine Anreicherung erzielt werden konnte, führte die
 8 fraktionierende Kristallisation nach Umsetzung mit Brucin (**65**) zu einer schwachen
 Anreicherung des diastereomeren Brucin-Salzes. Die anschließende Umsetzung mit
 Salzsäure lieferte die 1,6-Dicarbonsäure **44** als optisch aktive Substanz ($[\alpha]_{589}^{20} = +72$,
 $c = 0.50$, DMF), allerdings in nur 3 % Ausbeute.



Zu einer ähnlich geringen Ausbeute gelangten auch Tichý *et al*⁶⁴⁾ bei der Umsetzung von (\pm)-2,2'-Bipyridin-3,3'-dicarbonsäure-1,1'-dioxid (**66**) mit Brucin, anschließender Trennung der Salze und saure Hydrolyse.



66

9 Um den Enantiomerenüberschuss der 1,6 Dicarbonsäure **44** zu bestimmen, wurde die über das Brucin-Salz angereicherte Probe mit Methanol quantitativ in den entsprechenden Diester **35a** ($[\alpha]_{589}^{20} = + 56$, $c = 0.33$, CHCl_3) übergeführt und dessen Enantiomerenreinheit $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch mit Hilfe des chiralen Verschiebungsreagenzes Ytterbium-tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (**59b**) ermittelt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren weisen erwartungsgemäß eine Aufspaltung der Methylester-Protonen-Signale auf.

Das Verhältnis der Signalintegrale erlaubte eine Abschätzung der Enantiomerenreinheit des angereicherten Diesters **35a** zu ca. 16 % ee, wobei jedoch infolge der Überlappung der Signale die Fehlergrenze beträchtlich sein dürfte (Abb. 6).

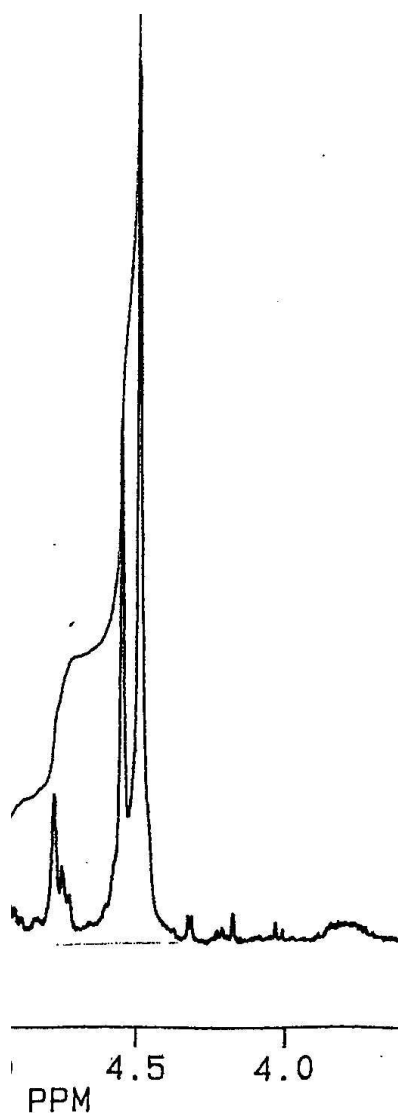


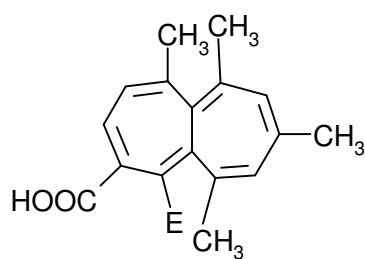
Abb. 6: 300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) des angereicherten
(+)-*cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**35a**)
(Ausschnitt, Methylprotonen)

- Da Versuche, den Enantiomerenüberschuss und die Ausbeute von **44** zu optimieren^{63,65)}
- 10** nicht zum gewünschten Erfolg führten, schien diese Methode zur Anreicherung der diastereomeren Salze der Dicarbonsäure **44** wenig geeignet, um ausreichende Mengen der gewünschten optisch aktiven Tetrahydroheptalenderivate zu bereiten.

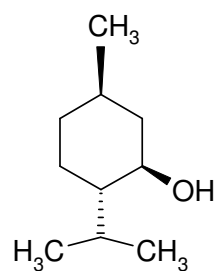
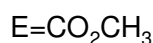
3.3. Versuche zur Darstellung diastereomerer Tetrahydroheptalenester

Eine weitere Methode, racemische Carbonsäuren über Diastereoisomere zu trennen, besteht in deren Veresterung mit optisch aktiven Alkoholen^{56,63)}. Die so erhaltenen Diastereoisomere können sowohl durch fraktionierende Kristallisation als auch chromatographisch getrennt werden.

Knaup^{44b)} gelang es, die 1-Methoxycarbonyl-5,6,8,10-tetramethylheptalen-2-carbonsäure (**67**) durch Veresterung mit (-)-Menthol (**68**) und anschließende fraktionierende Kristallisation in Enantiomere zu trennen. Danach erschien es erfolgsversprechend, auch die 1,6-Dicarbonsäure **44** mit diesem optisch aktiven Alkohol⁶⁶⁾ zu verestern.

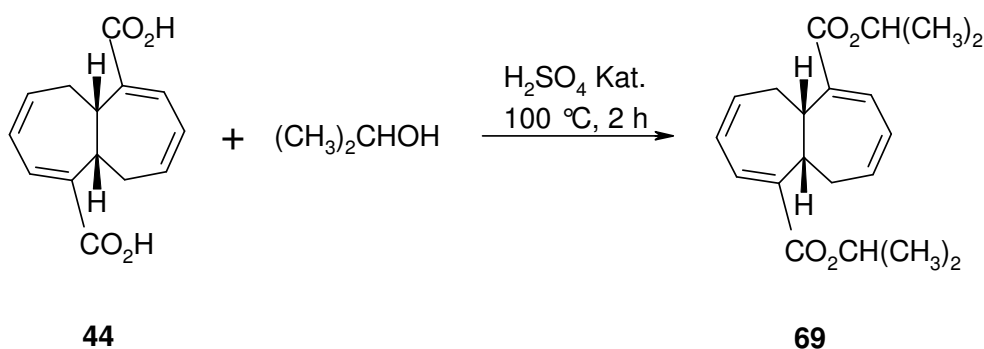


67



68

- Um zunächst zu prüfen, ob die Veresterung der 1,6-Dicarbonsäure **44** mit sekundären Alkoholen mit guten Ausbeuten erfolgt, wurde diese mit 2-Propanol umgesetzt. Dabei konnte mit über 94 % Ausbeute das *cis*-1,6-Bis(2-propoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**69**) als blassgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 119 - 120 °C erhalten werden.



Wie Abb. 7 zeigt, sind die Methylgruppen des *cis*-1,6-Bis(2-propoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**69**) diastereotop⁵⁶⁾.

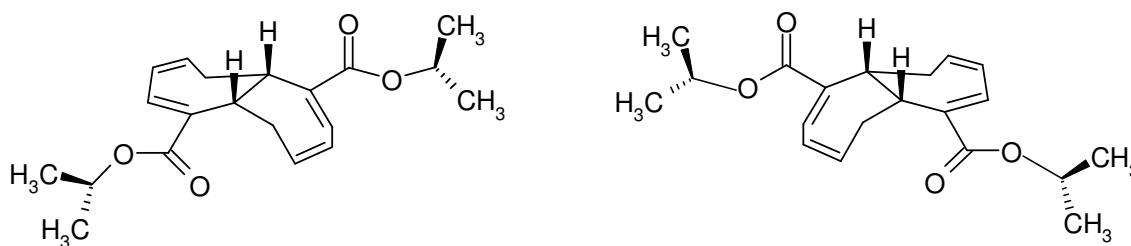


Abb. 7: Enantiomerenpaar des *cis*-1,6-Bis(2-propoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**69**) mit diastereotopen Methylgruppen

Die somit chemisch nicht äquivalenten Methylprotonen der 2-Propylgruppen von **69** zeigen im ^1H -NMR-Spektrum die typische Signalverdoppelung diastereotoper Gruppen (Abb. 8). Die Differenz der chemischen Verschiebungen $\Delta\delta$ beträgt 0.02 ppm und entspricht damit den literaturbekannten Werten^{58,60}, die zwischen 0.1 ppm und 0.02 ppm liegen.

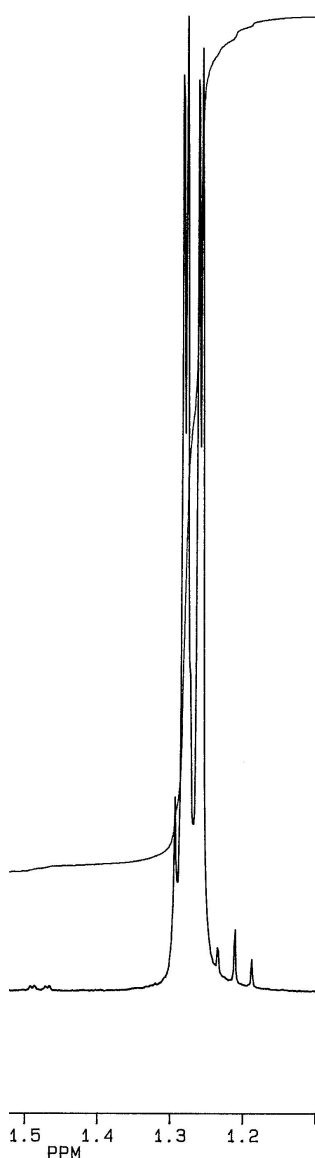
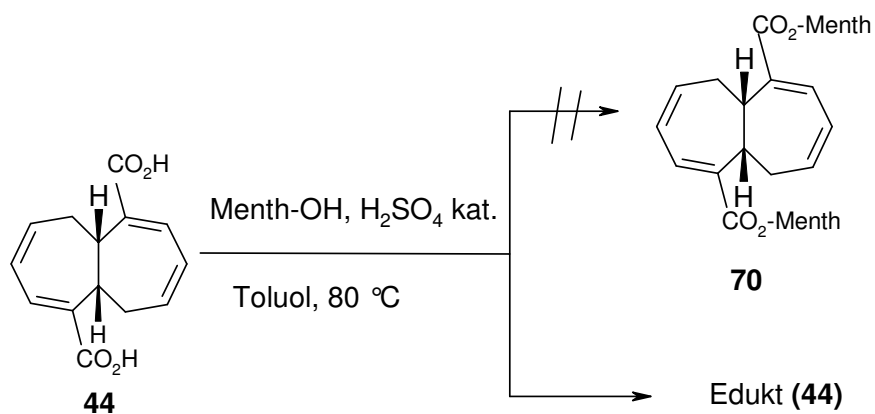


Abb. 8: 300 MHz- ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) des *cis*-1,6-Bis(2-propoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**69**)
(Ausschnitt, Methylprotonen)

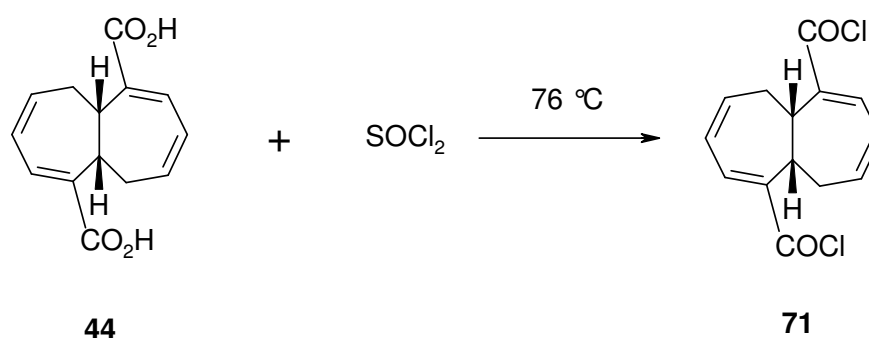


Menth-OH = **68**

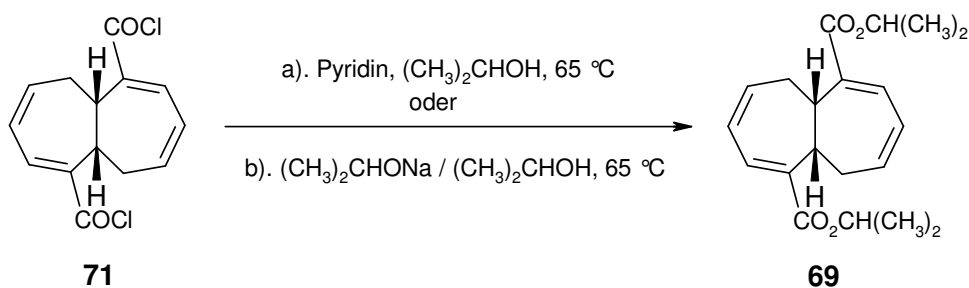
- 12** Wider Erwarten gelang es jedoch nicht, auch das gewünschte *cis*-1,6-Bis((-)-menthoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**70**) durch direkte, säurekatalysierte Veresterung⁶⁷⁾ der 1,6-Dicarbonsäure **44** mit (-)-Menthol (**68**) darzustellen. Vermutlich behindert die gegenüber dem 2-Propanol sterisch anspruchsvollere Struktur des Menthols eine direkte Veresterung.

Dennoch wurde versucht, den Bis(menthyl)ester **70** durch Umsetzung des Säurechlorids **71** mit (-)-Menthol (**68**) darzustellen.

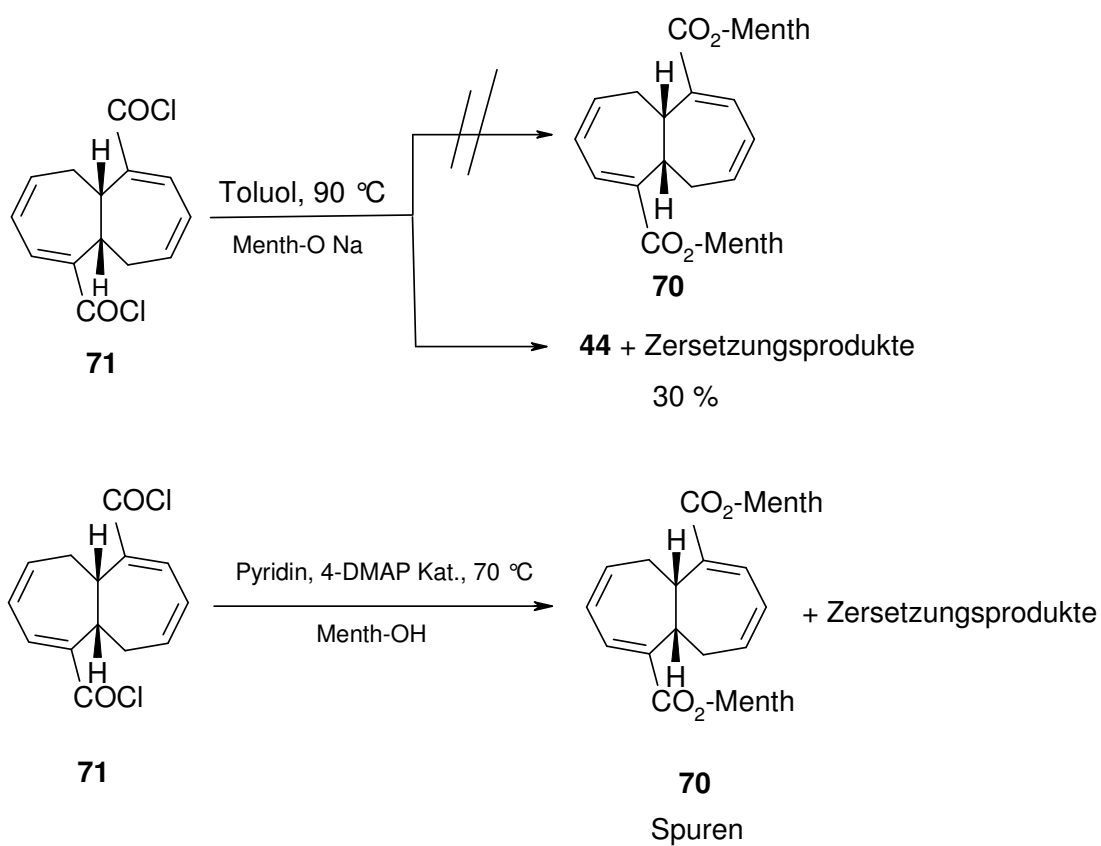
- 13** Während das bislang unbekannte Bis-Säurechlorid **71** durch Umsetzung der
14 Dicarbonsäure **32** mit Phosphortrichlorid⁶⁸⁾ oder Phosphorpentachlorid⁶⁹⁾ nur in einer
15 Ausbeute von 19 % neben Zersetzungsprodukten erhalten werden konnte, führte die
 Reaktion mit Thionylchlorid⁷⁰⁾ in 96 % Ausbeute zu dem *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-
 5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**71**), das als hellgelbe, unbeständige Kristalle isoliert
 wurde.



- 16** Während dieses sowohl mit Natrium-2-propanolat in 2-Propanol⁷¹⁾, als auch mit
 2-Propanol in Pyridin⁷²⁾ erwartungsgemäß den Bis(2-propyl)ester **69** in Ausbeuten von
17 90 %, bzw. 42 % liefert, blieben auch in diesem Fall alle Versuche zur Darstellung des
 entsprechenden Bis-menthylesters⁷³⁾ unter analogen Reaktionsbedingungen erfolglos.



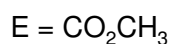
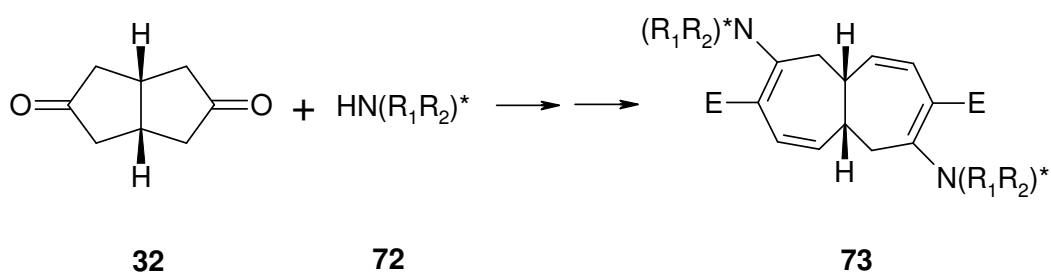
- 18** So führte die Umsetzung von **71** mit Natrium-(-)-mentholat nach der Aufarbeitung
19 lediglich zur 1,6-Dicarbonsäure **44** und Zersetzungsprodukten. Die Reaktion von **71** mit
 (-)-Menthol in Pyridin lieferte ein hellgelbes, rasch erstarrendes Öl, dessen
 Massenspektrum jedoch lediglich auf eine Anwesenheit des Bis-(-)-menthylesters **70**
 schließen ließ. Die sehr schlechte Löslichkeit des Produktes erlaubte weder weitere
 spektroskopische Untersuchungen, noch Versuche zur chromatographischen Reinigung.



Menth-OH = **68**

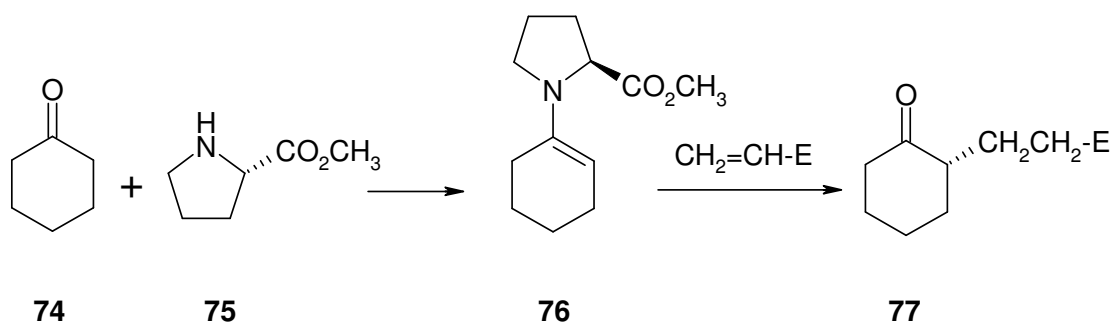
3.4. Versuche zur Darstellung diastereomerer Bis-enaminotetrahydroheptalenester

Nachdem eine Darstellung von diastereomeren Tetrahydroheptalenderivaten ausgehend von der *cis*-1,6-Dicarbonsäure **44** nicht gelang, sollte geprüft werden, ob Umsetzungen des *cis*-Bicyclo[3.3.0]-octan-3,7-dions (**32**) mit optisch aktiven Aminen **72** zu Diastereomeren-Gemischen von Bis-enaminotetrahydroheptalenen von Typ **73** führen.

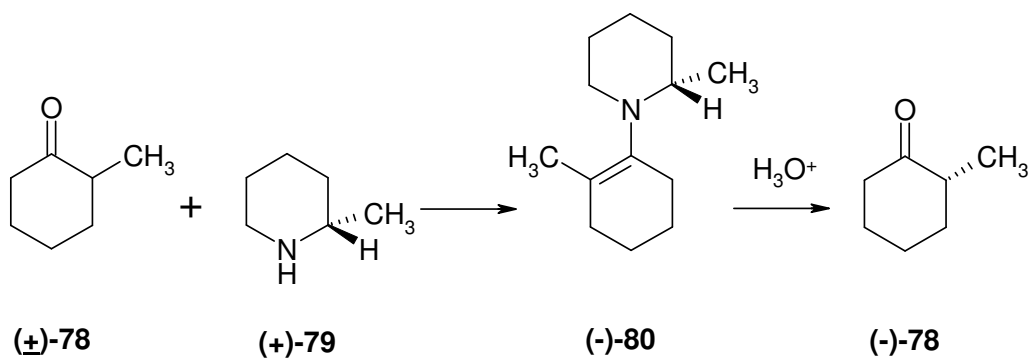


Die Reaktion cyclischer Carbonylverbindungen mit optisch aktiven Pyrrolidinderivaten⁷⁴⁾ wurde schon früh genutzt⁷⁵⁾ um chirale Enamine darzustellen.

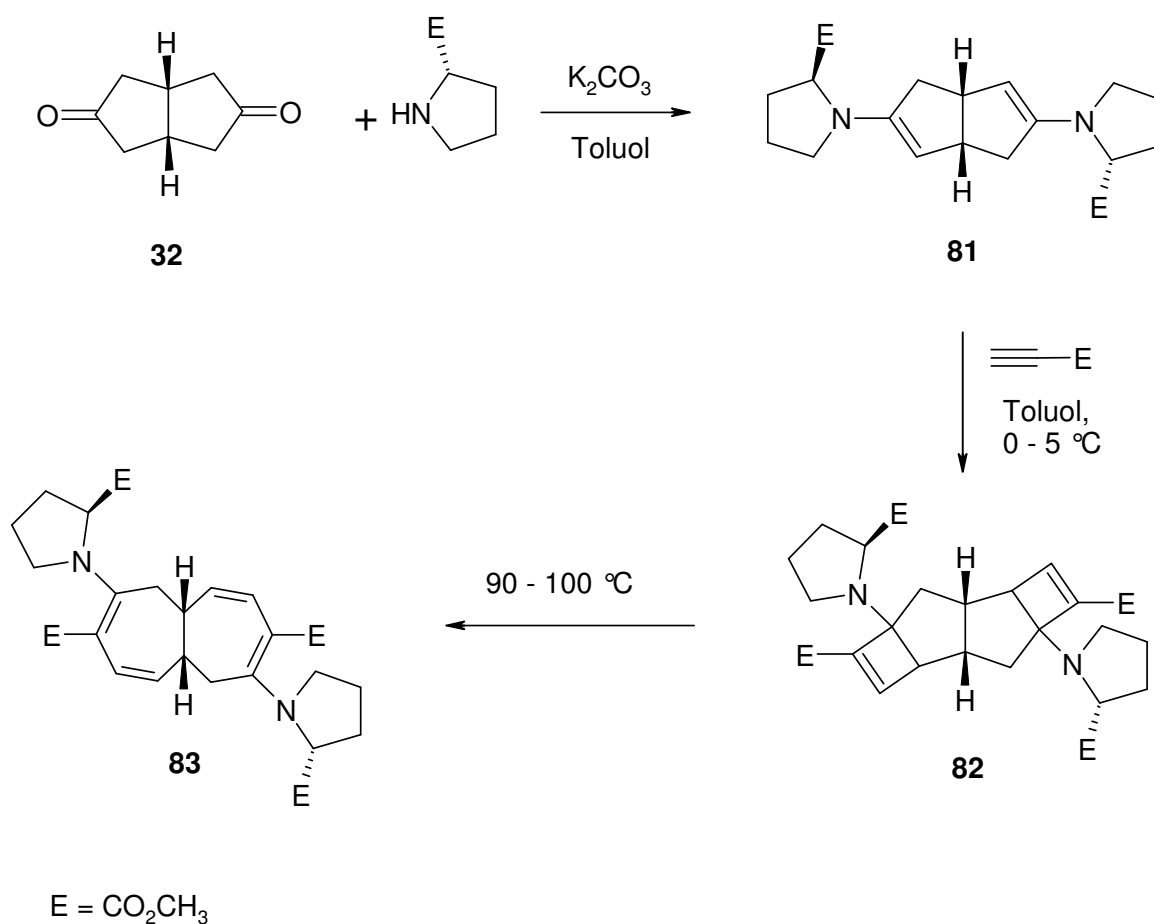
So isolierten Yamada *et al*⁷⁶⁾ bei der Reaktion von Cyclohexanon (**74**) mit L-Methylprolinat (**75**) das optisch aktive Enamin **76** in guten Ausbeuten und mit 55 % ee. Die anschließende Alkylierungsreaktion und nachfolgende Hydrolyse führte zu optisch aktiven, α -substituierten Cyclohexanonderivaten wie z.B. **77**.



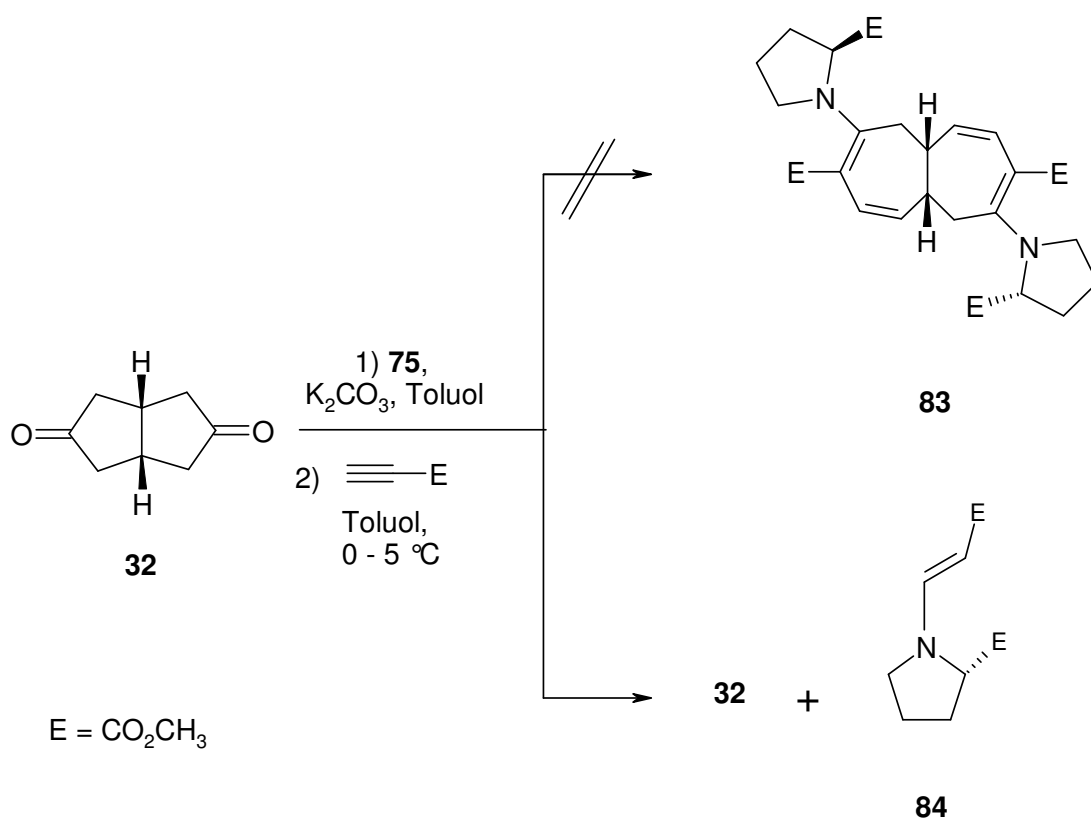
Bei der Umsetzung von (+)-2-Methylcyclohexanon (**78**) mit (+)- α -Pipicolin (**79**) erhielten Matsushita *et al*⁷⁷⁾ ausschließlich ein Diastereomer des optisch aktiven Enamins **80**, dessen Hydrolyse zu dem optisch aktiven Cyclohexanon (-)-**78** führte.



In Anlehnung an diese Arbeiten wurde versucht, ausgehend von *cis*-Bicyclo[3.3.0]-octan-3,7-dion (**32**) und L-Methylprolinat (**75**) das 3,7-Bis(1-methoxycarbonylpyrrolidino)-*cis*-bicyclo[3.3.0]octa-2,6-dien (**81**) darzustellen und dieses durch Cycloaddition mit Methylpropiolat und nachfolgende elektrocyclische Ringöffnung in das *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-bis(1-methoxycarbonylpyrrolidin)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**83**) zu überführen. Eine Trennung der Diastereomeren von **83** gefolgt von einer reduktiven Abspaltung der Methylprolinat-Gruppe sollte den 1,6-Diester **35** als optisch aktives Substrat liefern.



20 In Analogie zur Synthese von Bis(pyrrolidino)-tetrahydroheptalen **33** wurde das Diketon **32** mit L-Methylprolinat (**75**) versetzt, und das dabei entstehende, unbeständige gelbe Öl rasch mit Methylpropiolat umgesetzt. Nach Aufarbeitung der Reaktionsmischung konnte neben 30 % des Edukts **32** und Zersetzungsprodukten ein gelber Feststoff isoliert werden. Dabei handelt es sich jedoch nicht um das Tetrahydroheptalen-Derivat **83**, sondern nur um das aus dem L-Methylprolinat und dem Methylpropiolat gebildete Michael-Addukt 1-(2-Methoxycarbonyl-vinyl)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidin (**84**).



Dieser wurde bereits 1993 von Nurdinov *et al*⁷⁸⁾ durch Umsetzung des L-Methylprolinats (**75**) mit Methylpropiolat synthetisiert. Die ^1H -NMR-Spektren zeigten, dass in beiden Fällen das sterisch begünstigte *E*-Isomer von **84** gebildet wird.

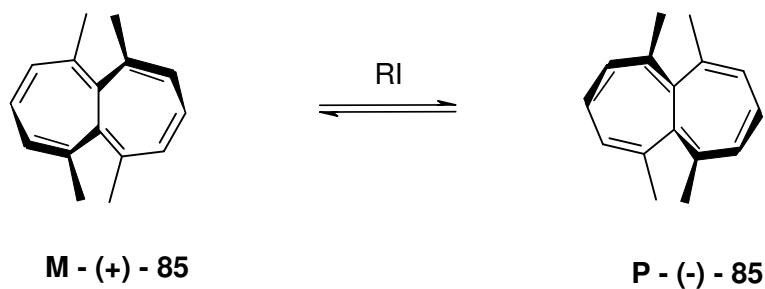
- 21** Auch eine Umsetzung des Diketons **32** mit L-Methylprolinat (**75**) in siedendem Benzol unter azeotroper Wasserabscheidung und anschließende Reaktion mit Methylpropiolat lieferte nicht das Addukt **83**, sondern nur Zersetzungsprodukte.

3.5. Racematspaltung des *cis*-1,6-Bis (*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (45**)**

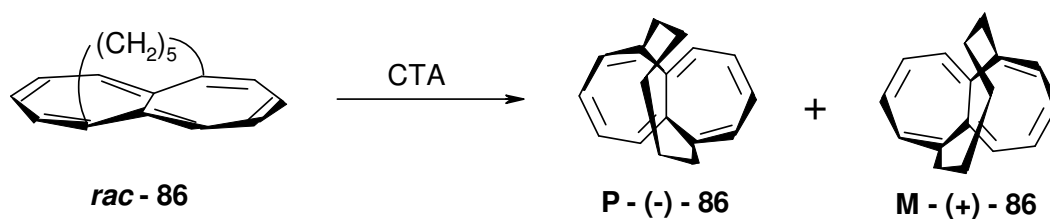
Da die bisher beschriebenen Versuche zur Racematspaltung der Tetrahydroheptalenderivate über Diastereomeren nicht zu den erwünschten Ergebnissen führten, bot sich als Alternative eine in neuerer Zeit vielfach bewährte säulenchromatographische Enantiomerentrennung an optisch aktiven Adsorbentien an⁷⁹⁾. Dabei werden durch reversible Adsorption diastereomere Komplexe gebildet, deren unterschiedliche Stabilität verschiedene Fließgeschwindigkeiten beider Enantiomere bewirkt und dadurch eine Trennung ermöglicht. Als optisch aktive Adsorbentien⁵⁶⁾ bieten sich synthetische Polymere mit optisch aktiven Amid-, Aminosäure- und Kronenethergruppen, Naturstoffe wie Stärke und Cellulose sowie mikrokristalline Triacetylcellulose an.

Die von Hesse und Hagel^{80,81)} in die Chromatographie eingeführte mikrokristalline Triacetylcellulose⁸²⁾ ist ein optisch aktives Adsorbens, welches in vielen Fällen erstaunlich gute Trennungen ermöglicht. Wennerström *et al*⁸³⁾ bewiesen sowohl durch theoretische als auch durch experimentelle Arbeiten, dass Triacetylcellulose besonders für Moleküle mit C₂-Symmetrie ein sehr wirksames Adsorbens für die Racematspaltung darstellt.

Mit Hilfe dieser Methode trennte Hock^{35a,39)} das *rac*-1,5,6,10-Tetramethylheptalen (**85**), um anschließend die Aktivierungsenthalpie für die Ringinversion³⁹⁾ dieser Verbindung zu bestimmen.



In jüngerer Zeit gelang es auch Grimm⁸⁴⁾ das [5](1,6)Heptalenophan (**86**) durch Chromatographie an Triacetylcellulose in optische Antipoden zu trennen. Die Enantiomerenüberschüsse lagen dabei für **P-(-)-86** bei 98 % ee und für **M-(-)-86** bei 92 % ee⁸⁵⁾.



Nach diesen Befunden schien es aussichtsreich, auch Tetrahydroheptalenderivate durch Chromatographie an Triacetylcellulose in Enantiomere zu trennen.

In der Tat ließ sich an einer analytischen HPLC-Säule mit mikrokristalliner Triacetylcellulose eine Enantiomerenanreicherung des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**33**) und des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**35a**) erreichen⁸⁶. Wie Abb. 9 und 10 zu entnehmen, ist jedoch diese Anreicherung aufgrund der Überlappung der Trennzonen der beiden Enantiomeren wenig geeignet für präparative Zwecke.

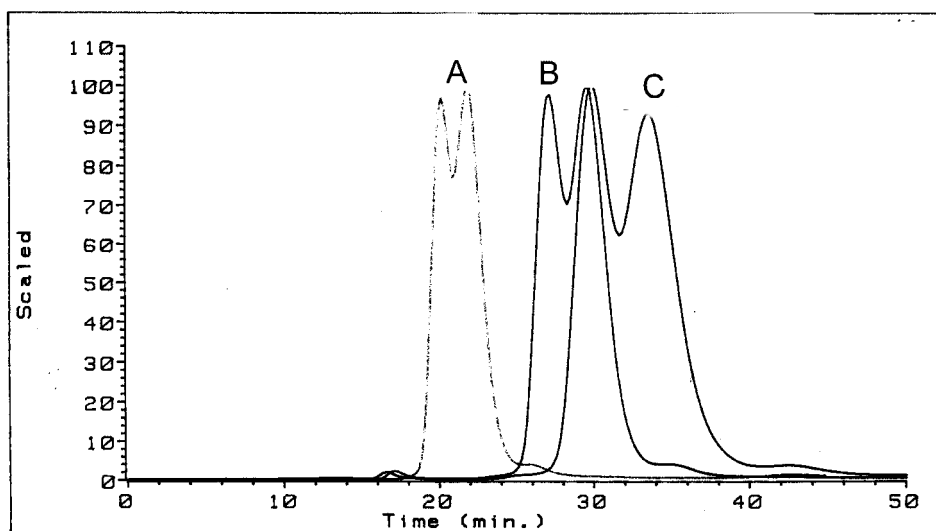


Abb. 9: HPLC-Kurven des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**33**)
(Triacetylcellulose, Lösungsmittel Ethanol 96 %)
A: Flow 0.8 ml/min , Ofentemp. 40 °C / 66 bar
B: Flow 0.6 ml/min , Ofentemp. 40 °C / 55 bar
C: Flow 0.6 ml/min , Ofentemp. 20 °C / 64 bar

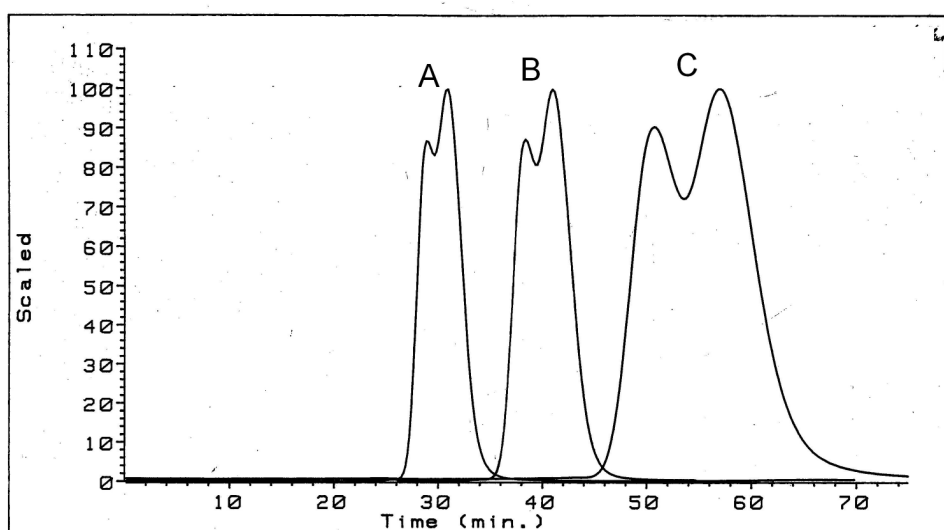


Abb. 10: HPLC-Kurven des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**35a**)

(Triacetylcellulose, Lösungsmittel Ethanol 96 %)

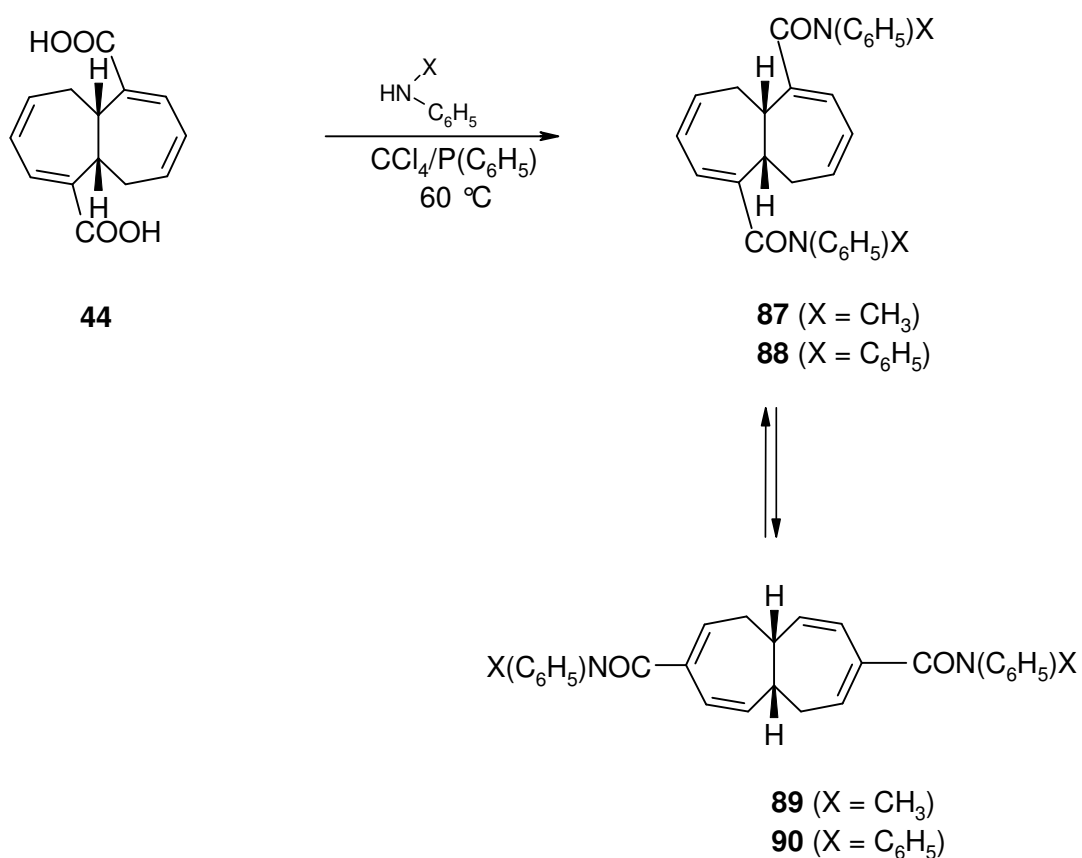
A: Flow 0.8 ml/min , Ofentemp. 40 °C / 66 bar

B: Flow 0.6 ml/min , Ofentemp. 40 °C / 55 bar

C: Flow 0.6 ml/min , Ofentemp. 20 °C / 64 bar

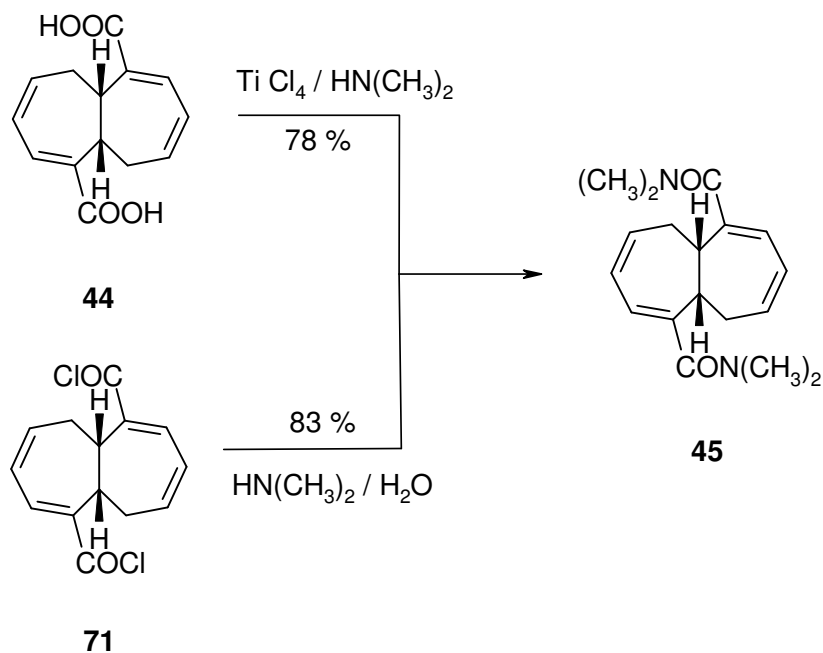
Nach diesen Ergebnissen war es naheliegend, weitere Derivate des *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalens auf ihre Eignung zur chromatographischen Enantiomeren-Trennung zu untersuchen. Dazu boten sich vor allem die Säureamide des *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalens an, da von diesen die 1,6- und 3,8-Isomere bei der [5,5]-sigmatropen Umlagerung miteinander im Gleichgewicht stehen und damit eine Untersuchung dieser Reaktion mit optisch aktivem Substrat erleichtern würden.

Zu den bereits bekannten Verbindungen dieser Art gehören die von Luo⁸⁷⁾ dargestellten Bis (*N*-methyl-*N*-phenylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalene **87** und **89** sowie die Bis (*N,N*-diphenylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalene **88** und **90**. Da diese jedoch nur in geringen Mengen erhalten werden konnten (20 % für das Gemisch **87** und **89**, 12 % für das Gemisch **88** und **90**), sind sie für Enantiomerentrennung und Untersuchung der Umlagerungsreaktion wenig geeignet.



Ein weiteres, ebenfalls von Luo^{37,87)} dargestelltes und untersuchtes Säureamid, das *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**45**), stand dagegen in ausreichender Menge für eine chromatographische Enantiomeren-Trennung zur Verfügung.

- 22** Die Darstellung des 1,6-Bis-amids **45** gelang in Ausbeuten von 78 % bzw. 83 % sowohl durch den bereits von Luo^{37, 87)} beschriebenen Einsatz von Tetrakis(dimethylamino)-
- 23** titan⁸⁸⁾ als auch durch Umsetzung des 1,6-Dicarbonylsäurechlorids **71** mit wässriger Dimethylaminlösung⁸⁹⁾.



Orientierende Versuche, das *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**45**) in Enantiomere zu trennen, lieferten erfolgsversprechende Ergebnisse⁹⁰⁾. Die Kurve der analytischen HPLC des 1,6-Bis-amids **45** an Tris(phenylcarbamoyl)cellulose weist auf eine Enantiomerentrennung hin (Abb. 11). Obwohl auch hier eine leichte Überlappung der Trennzonen beobachtet wird, schien in diesem Fall im Gegensatz zu den HPLC-Versuchen mit dem *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**33**) (Abb. 9) und dem *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**35a**) (Abb. 10) eine Trennung auch im präparativen Maßstab aussichtsreich.

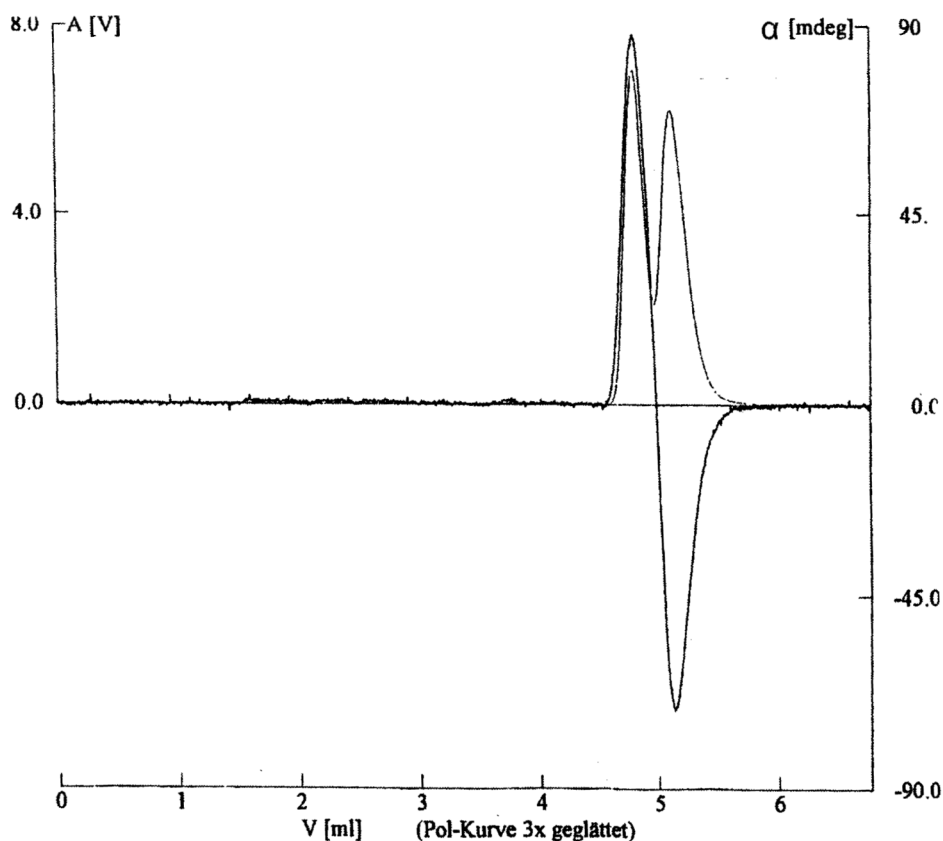
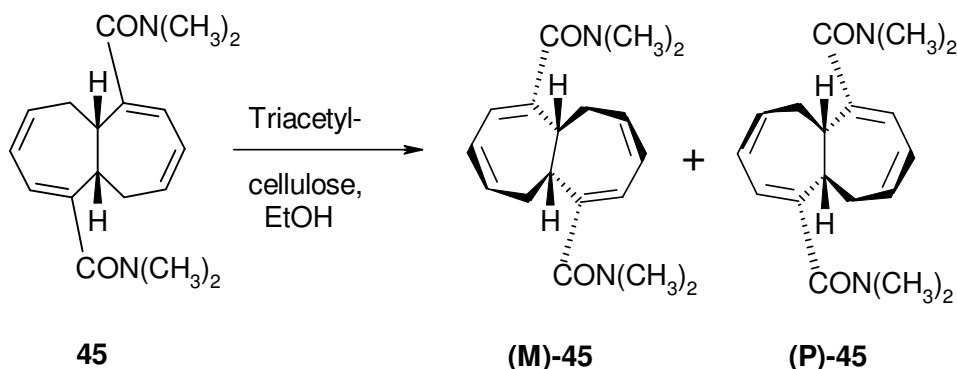


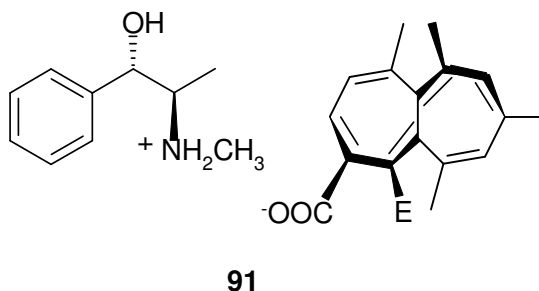
Abb. 11: Photometrische und polarimetrische HPLC-Kurven⁹⁰⁾ des *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**45**) (Tris(phenylcarbamoyl)cellulose, Lösungsmittel Ethanol 96 %, Flow 0.03 ml/min, Temperatur 22 °C / 5 bar)

24 Tatsächlich gelang eine Trennung des Bisamids **45** im präparativen Maßstab durch Chromatographie an Triacetylcellulose, wobei sich 42 % (-)-**45** mit 82 % ee und 54 % (+)-**45** mit 82 % ee als farblose Öle isolieren ließen.

Damit konnte erstmals ein Tetrahydroheptalenderivat mit erheblichen Enantiomerenüberschuss und befriedigender Ausbeute gewonnen werden.



Die optische Reinheit der Enantiomeren von **45** wurde von Mannschreck *et al.*⁹⁰⁾ mit Hilfe analytischer HPLC ermittelt⁹¹⁾. Der spezifische Drehwert $[\alpha]$ des (-)-Enantiomeren beträgt -189 (Ethanol, 22 °C, $c = 0.14$, 589 nm), während für das (+)-Enantiomer ein Wert von $+167$ (Ethanol, 22 °C, $c = 0.14$, 589 nm) ermittelt wurde. Entsprechende Unterschiede der auf 100 % optische Reinheit extrapolierten Drehwerte der beiden Antipoden wurden schon von Grimm⁸⁵⁾ bei der Trennung und anschließenden Bestimmung der optischen Reinheit des [5](1,6)Heptalenophans **86** beobachtet und konnten bislang nicht erklärt werden.



Die Absolutkonfiguration **M** für rechtsdrehende Heptalenderivate wurde durch Knaup^{35b, 44b)} mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse des (+)-Ephedrin-Salzes **91** der (+)-1-Methoxycarbonyl-5,6,8,10-tetramethylheptalen-2-carbonsäure (**67**) ermittelt. Da die Chiralität des Heptalensystems allein auf der Helicalität des π -Perimeters beruht, kommt infolgedessen rechtsdrehenden Heptalenderivaten die **M**-Konfiguration und den linksdrehenden Antipoden die **P**-Konfiguration zu.

Wie bereits erwähnt, unterscheiden sich *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalene durch ihre sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatome in den Brückenkopfpositionen von den Heptalenen. Dadurch ist eine Ableitung der Absolutkonfiguration von *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalenen von den analog substituierten Heptalenen nicht möglich. Eine Zuordnung der Konfiguration rechtsdrehender bzw. linksdrehender *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalenderivate sollte durch Röntgenstrukturanalyse optisch angereicherter Tetrahydroheptalene möglich sein.

Leider blieben bislang Versuche, aus den (+)- bzw. (-)-Fraktionen des Tetrahydroheptalen-1,6-bisamids **45** Einkristalle zu gewinnen, erfolglos, was nach Collet *et al.*⁹²⁾ auf den für diese Zwecke relativ geringen Enantiomerenüberschuss von 82 % zurückgeführt werden kann. Somit war eine Bestimmung der Absolutkonfiguration des chiralen Tetrahydroheptalen-1,6-bisamids **45** mit Hilfe von Röntgenstrukturanalysen der (+)- oder (-)-Enantiomeren bislang nicht möglich.

4. Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus der [5,5]-sigmatropen Umlagerung von Tetrahydroheptalenen

4.1. Umlagerungsreaktionen mit optisch aktiven Tetrahydroheptalenen

Die Racemattrennung des *cis*-1,6-Bis (*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**45**) ermöglichte erstmals, die [5,5]-sigmatrope Umlagerung von *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalene mit optisch aktiven Substraten zu untersuchen.

Bei der Untersuchung dieser Umlagerung mit den *rac*-Bis-amiden **45** und **46** konnte Luo³⁷⁾ die kinetischen und thermodynamischen Parameter (Tab. 3) mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bei verschiedenen Temperaturen ermitteln³⁷⁾.

Tab. 3: Kinetische und thermodynamische Parameter der [5,5]-sigmatropen Umlagerung des *rac-cis*-3,8-Bis (*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**46**) und des *rac-cis*-1,6-Bis (*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**45**)

	$\Delta H^\ddagger_{25\text{ }^\circ\text{C}}$ [kJ · mol ⁻¹]	$\Delta S^\ddagger_{25\text{ }^\circ\text{C}}$ [J · mol ⁻¹ · K ⁻¹]
46 → 45	87.9	-54.4
45 → 46	96.2	-37.7

Die höhere thermodynamische Stabilität des 1,6-Bis-amids **45** im Vergleich zum 3,8-Bis-Amid **46** spiegelt sich in der unterschiedlichen Umlagerungstendenz beider Isomere wider. So führt die thermische Umlagerung des 1,6-Bis-amids **45** bei Temperaturen zwischen 80 °C und 100 °C zu einem Isomerengemisch **45** : **46** = 5 : 1. Erhitzt man dagegen eine Probe des Isomeren 3,8-Bis-amids **46** auf 80 °C bis 100 °C isoliert man ausschließlich das Umlagerungsprodukt **45**.

Diese Ergebnisse ergänzen Befunde von Zink³⁶⁾, der die Aktivierungsparameter der [5,5]-sigmatropen Umlagerung von *rac-cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**35a**) zu *rac-cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**34a**) anhand von ¹H-NMR-spektroskopischen Messungen abschätzte (Tab. 4).

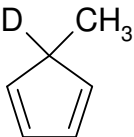
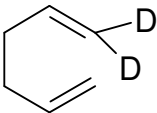
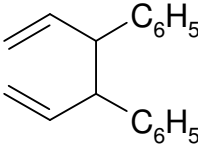
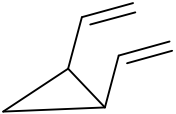
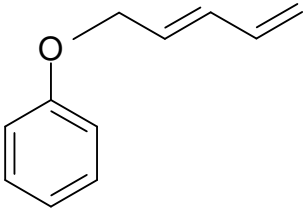
Tab.4: Aktivierungsparameter der Umlagerung **35a** ⇌ **34a** in Benzol bei 20 – 40 °C ³⁶⁾.

Parameter	Messung 1	Messung 2
E_A [kJ · mol ⁻¹]	75	83
ΔH^\ddagger [kJ · mol ⁻¹]	73	81
ΔS^\ddagger [J · K ⁻¹ · mol ⁻¹]	-92	-66
ΔH° [kJ · mol ⁻¹]	14*	14*
ΔS° [J · K ⁻¹ · mol ⁻¹]	22*	22*
A [sec ⁻¹]	3x10 ⁸	6x10 ⁹

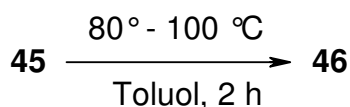
* Bei den beiden Messungen wurde mit den gleichen K-Werten gearbeitet, deswegen konnte für ΔH° und ΔS° nur ein Wert ermittelt werden³⁶⁾.

Die von Luo und Zink erhaltenen Aktivierungsparameter stehen mit dem Mechanismus einer [5,5]-sigmatropen Reaktion in guten Einklang. Die niedrige Aktivierungsenergie spricht für einen Reaktionsverlauf, bei dem Bindungsbildung und Bindungsbruch konzertiert erfolgen. Diese Interpretation der von Luo und Zink gemessenen Werte wird durch der Literatur entnommene Daten ähnlicher Reaktionen unterstützt (Tab. 5).

Tab.5: Kinetische Daten literaturbekannter sigmatroper Reaktionen

Edukt	Reaktion	T [°C]	$\Delta H^\ddagger / E_A$ [kJ · mol ⁻¹]	ΔS^\ddagger [J · K ⁻¹ · mol ⁻¹]	Lit.
	[1,5]	19 - 40	90.8	-26	93)
	[3,3]	201	140.2	-58	94)
	[3,3]	90 – 110	100.5	-52	95)
	[3,3]	7	80.0	-21	96)
	[5,5]	186	126.0	-42	20a)

Eine weitere Klärung des Mechanismus der [5,5]-sigmatropen Umlagerung der Tetrahydroheptalene war von deren Untersuchung mit optisch aktiven Substraten wie z.B. der optisch aktiven Bis-amide **45** und **46** zu erwarten. Wie S. 18 und 19 erläutert, sollten damit Informationen über Zwischen- bzw. Übergangszustände der Reaktion zu erhalten sein.



25a Dazu wurden zunächst Proben des optisch aktiven 1,6-Bis-amids (-)-**45** ($[\alpha]_{589}^{20} = -70$, $c = 0.6$, Ethanol) auf 80°C in Toluol erhitzt und das sich rasch einstellende Gleichgewicht mit dem 3,8-Bis-amid **46** dünnschichtchromatographisch beobachtet. Da nach 2 Stunden keine weitere Veränderung des Isomerengemisches **45** / **46** zu beobachten war, wurde anschließend das Reaktionsgemisch chromatographiert. Dabei konnten neben 80 % des Edukts (-)-**45** 20 % des Isomers (+)-*cis*-3,8-Bis (N,N-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**46**) ($[\alpha]_{589}^{20} = +36$, $c = 0.2$, Ethanol) isoliert werden.

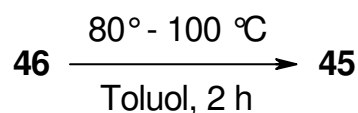
25b Analog ließ sich bei 80°C in Toluol das Enantiomere 1,6-Bis-amid (+)-**45** ($[\alpha]_{589}^{20} = +167$, $c = 0.1$, Ethanol) in das Reaktionsgemisch **45** / **46** überführen. Die chromatographische Aufarbeitung dieses Gemisches liefert ebenfalls 80 % des Edukts und 20 % Umlagerungsprodukt **46** als optisch aktives (-)-Enantiomer ($[\alpha]_{589}^{20} = -86$, $c = 0.1$, Ethanol).

Die spezifischen Drehwerte für die Produkte der Umlagerungsreaktion des optisch aktiven 1,6-Bis-amids **45** sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Tab. 6: Spezifische Drehwerte $[\alpha]_{589}^{20}$ für die Umlagerungsreaktionen des optisch aktiven *cis*-1,6-Bis (N,N-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**45**)

45 \longrightarrow 46	
-70 (c = 0.6, EtOH)	+36 (c = 0.2, EtOH)
+167 (c = 0.1, EtOH)	-86 (c = 0.1, EtOH)

Nachdem so festgestellt werden konnte, dass die [5,5]-sigmatrope Umlagerung des 1,6-Bis-amids **45** unter Erhaltung der optischen Aktivität verläuft, sollte auch die Rückreaktion ausgehend vom isomeren 3,8-Bis-amid **46** zum 1,6-Bis-amid **45** mit optisch aktivem Substrat durchgeführt werden.



Als optisch aktive Edukte wurden die bei den Umlagerungsreaktionen der optisch isomeren 1,6-Bis-amide **45** isolierten 3,8-Bis-amide **46** eingesetzt*.

-
- 26** * Ein Versuch, *rac*-**46** durch präparative Chromatographie an Triacetylcellulose in Enantiomeren zu trennen oder zumindest eine Anreicherung zu erreichen schlug fehl. Durch die lange Verweilzeit dieser
- 27** Trennung setzt bereits die Umlagerungsreaktion zum 1,6-Bis-amid **45** ein, was dazu führt, dass man nur Gemische der Verbindungen **45** und **46** isoliert.

28a Beim Erhitzen von Proben des (-)-*cis*-3,8-Bis (*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**46**) in Toluol auf 80 °C wurde bereits nach einer Stunde nur noch das Umlagerungsprodukt **45** mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen. Die ¹H-NMR-Spektren zeigen ebenfalls, dass das 3,8-Bis-amid **46** vollständig in das Isomere 1,6-Bis-amid **45** übergeführt wurde. Dabei handelt es sich um das optisch aktive (+)-*cis*-1,6-Bis (*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**45**), dessen spezifische Drehwerte in Tab. 7 angegeben werden.

28b Die analoge Umlagerungsreaktion ausgehend von (+)-*cis*-3,8-Bis (*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**46**) lieferte erwartungsgemäß das optisch aktive (-)-*cis*-1,6-Bis (*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**45**).

Die spezifischen Drehwerte $[\alpha]_{589}^{20}$ von Edukten und Produkten der Umlagerungsreaktionen der optischen Isomeren des *cis*-3,8-Bis (*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**46**) sind in Tab. 7 zusammengefasst.

Tab. 7: Spezifische Drehwerte $[\alpha]_{589}^{20}$ für die Umlagerungsreaktionen des optisch aktiven *cis*-3,8-Bis (*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**46**)

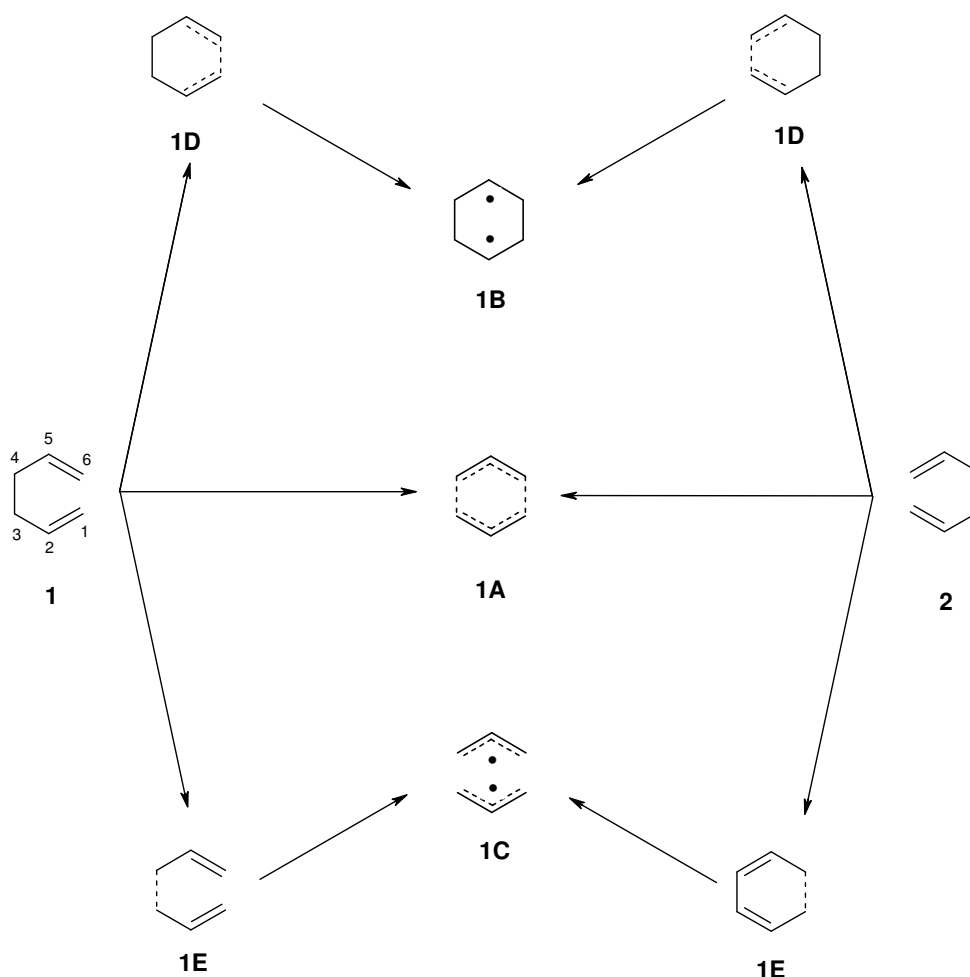
46 \longrightarrow 45	
-86 (c = 0.1, EtOH)	+170 (c = 0.3, EtOH)
+34 (c = 0.2, EtOH)	-68 (c = 0.5, EtOH)

Wie den Tabellen 6 und 7 zu entnehmen ist, findet die [5,5]-sigmatrope Umlagerung der *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalenderivate **45** und **46** unter Erhalt der optischen Aktivität statt. Dies weist auf einen stereoselektiven Verlauf dieser [5,5]-sigmatropen Umlagerung hin und legt einen der Cope-Umlagerung analogen Mechanismus nahe.

Damit wird zumindest ein Reaktionsmechanismus, der über ein Pentadienyl-Radikal **B** (siehe S. 18) als Zwischenstufe verlaufen sollte, praktisch ausgeschlossen. Um zu klären, welcher der beiden verbleibenden Reaktionswege - konzertierter Verlauf über den Übergangszustand **A** oder biradikalischer Verlauf über einen Biradikaloid¹⁷⁾ **C** - wurden Vergleiche mit Ergebnissen von Cope-Umlagerungen mit optisch aktiven Substraten sowie quantenchemische Rechnungen herangezogen.

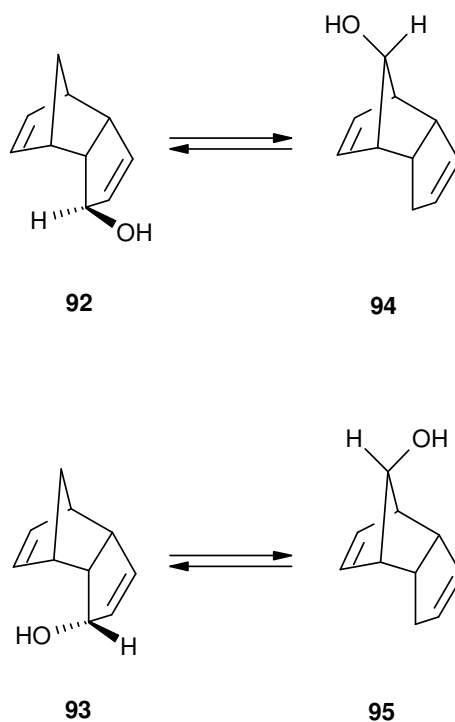
4.2. Reaktionsmechanismus der [5,5]-sigmatropen Umlagerung der *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalenderivate

Im Rahmen mechanistischer Studien der Cope-Umlagerung, die eine fast ein halbes Jahrhundert andauernde Kontroverse auslösten⁹⁷⁾, wurden kinetische und stereochemische Untersuchungen bereits frühzeitig genutzt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die „Stamm-Cope-Umlagerung“^(1,16) des 1,5-Hexadiens (**1**, R=H) über einen konzertierten, synchronen Mechanismus¹⁷⁾ mit aromatischem Übergangszustand **1A** verläuft. Bei substituierten 1,5-Hexadienen⁹⁸⁾ kann hingegen die Cope-Umlagerung über biradikalische Mechanismen⁹⁹⁾ des Typs **1B** oder **1C** verlaufen. Die entsprechenden Übergangszustände **1D** bzw. **1E** sind von der Position der Substituenten abhängig.

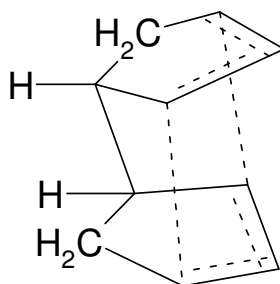


Während zum Beispiel^{6b,100)} der Übergangszustand **1D** durch Substituenten an C-2 und C-5 stabilisiert wird und zur 1,4-Diyl Zwischenstufe **1B** führt, stabilisieren Substituenten an C-1, C-3, C-4 und C-6 den Übergangszustand **1E** aus dem die bis-allylische Zwischenstufe **1C** hervorgehen kann. Dieser je nach Substitutionsmuster unterschiedliche Mechanismus wurde von Doering^{7a)} als „chameleonisch“ (*engl.: „chameleonic“*) bezeichnet und wird sowohl von kinetischen Daten^{19b,98)} als auch durch quantenchemische Rechnungen⁹⁹⁾ ebenso unterstützt wie von stereochemischen Kriterien.

Bereits 1959 untersuchten Woodward und Katz¹⁰¹⁾ die Cope-Umlagerungen des optisch aktiven α - und β -1-Hydroxydicyclopentadiens (**92**, **93**) und konnten zeigen, dass beide Verbindungen diese Reaktion unter Erhalt der optischen Aktivität eingehen. Als Produkte der Umlagerung wurden das *syn*-8-Hydroxydicyclopentadien (**94**) bzw. *anti*-8-Hydroxydicyclopentadien (**95**) isoliert.



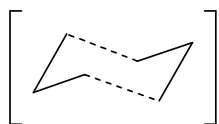
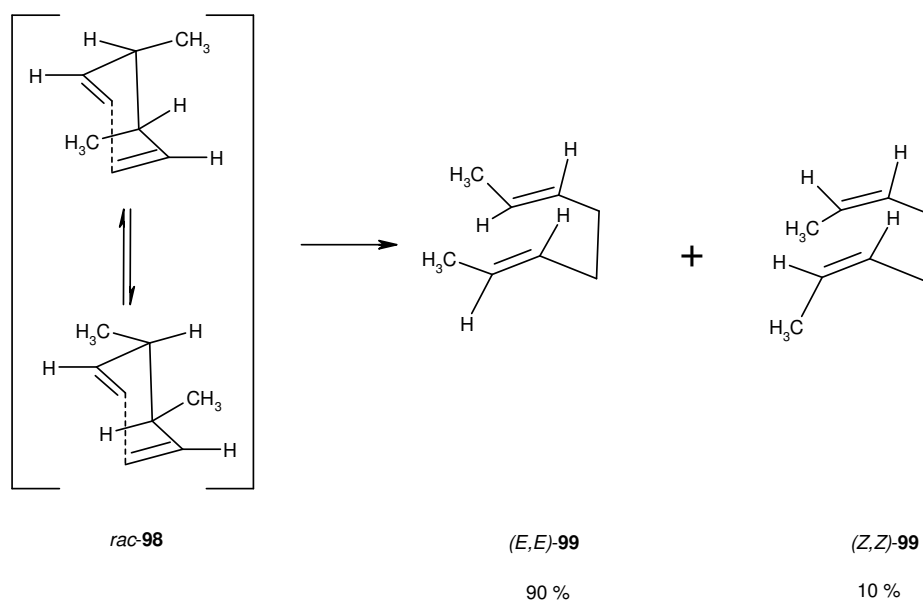
Dieses Ergebnis wies bereits damals auf einen konzertierten Mechanismus der Cope – Umlagerung mit einem Übergangszustand des Typs **96** hin. Eine biradikalische Zwischenstufe sollte dagegen zu einer Racemisierung führen.



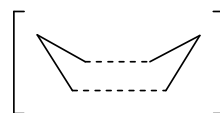
96

Seitdem wurde wiederholt eine Entscheidung zwischen dem konzertierten und zweistufigen Verlauf der Cope-Umlagerung anhand von optisch aktiven Substraten getroffen¹⁰²⁾. Während der Erhalt der optischen Aktivität in der Regel auf einen konzertierten Reaktionsmechanismus der Cope-Umlagerung hindeutet, verlaufen Cope-Umlagerungen, die unter Verlust der optischen Aktivität stattfinden, mit hoher Wahrscheinlichkeit über eine biradikalische Zwischenstufe.

1963 untersuchten Doering und Roth¹⁰⁾ die Umlagerungen des *meso*-3,4-Dimethylhexa-1,5-diens (**97**) und dessen Isomers, des *rac*-3,4-Dimethylhexa-1,5-diens (**98**). Die Bildung des (*E,Z*)-Diens **99** im ersten Fall und die des Gemisches (*E,E*)- und (*Z,Z*)-Dien **99** im letzteren bestätigten den Verlauf dieser Reaktion über einen „Vier-Zentren-Übergangszustand“ (Sesselform) **100** und schlossen einen „Sechs-Zentren-Übergangszustand“ (Wannenform) **101** aus.

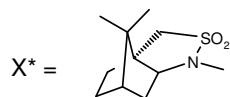
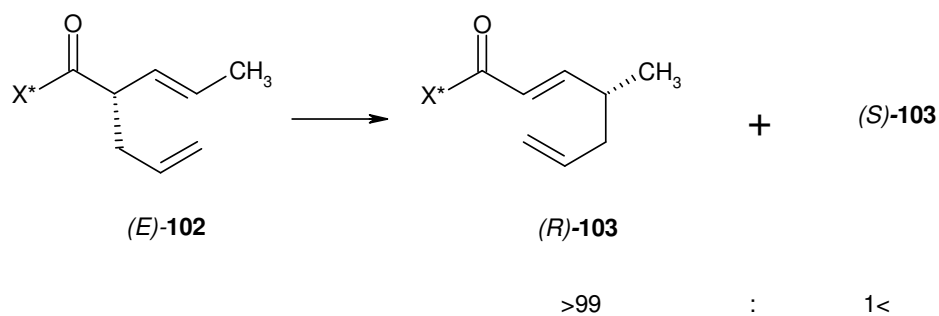
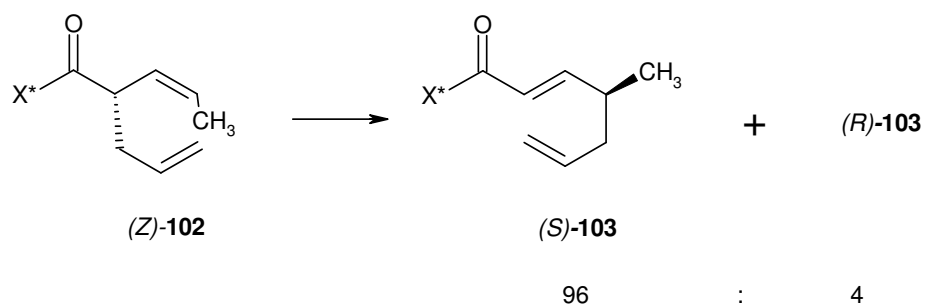
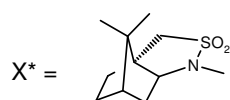
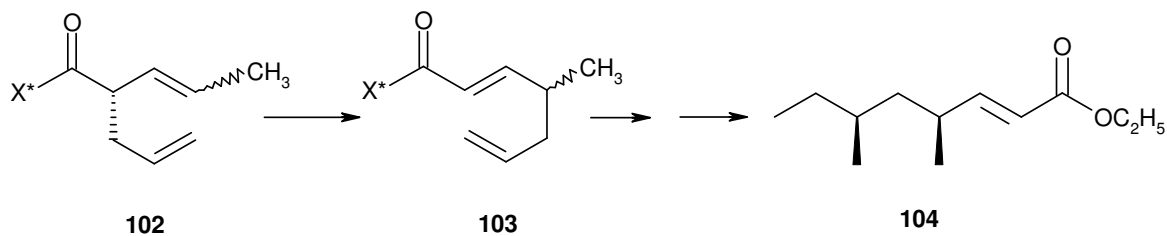


100



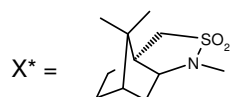
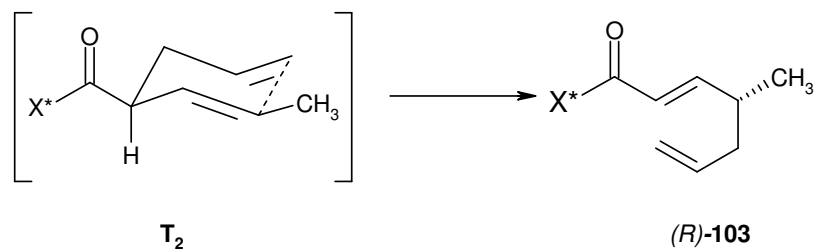
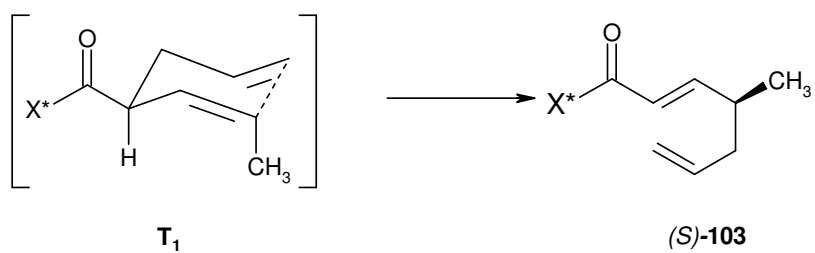
101

In jüngerer Zeit nutzten Tomooka *et al.*¹⁰³⁾ die stereoselektive Cope-Umlagerung des chiralen Imids **102** um anschließend zu dem optisch aktiven Ester **104** zu gelangen.

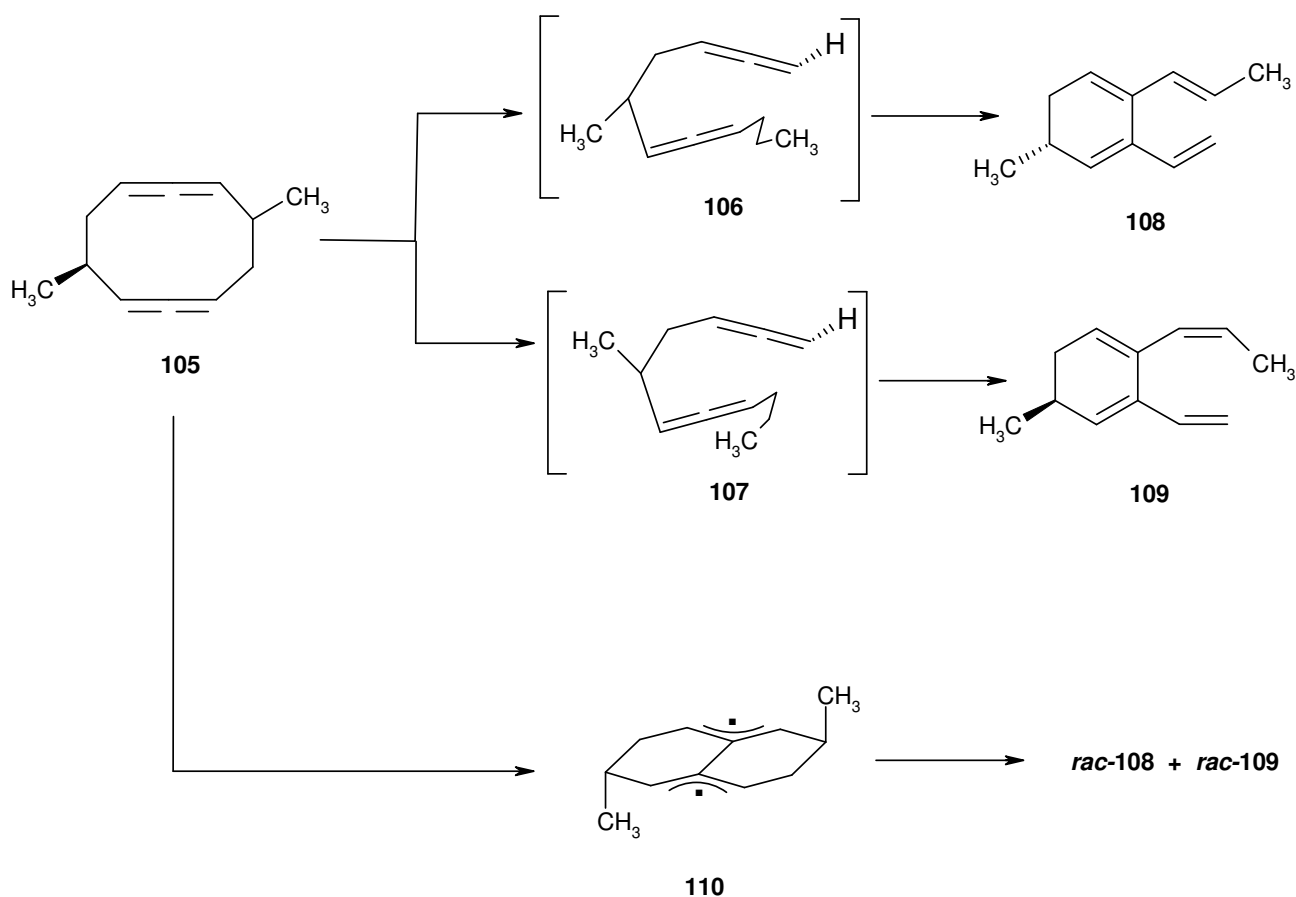


Die hohe Stereoselektivität dieser Umlagerung wird durch die sesselförmige Konfiguration der Übergangszustände bewirkt, wobei die sterisch anspruchsvolle Imid-Gruppe eine pseudoäquatoriale Orientierung einnimmt.

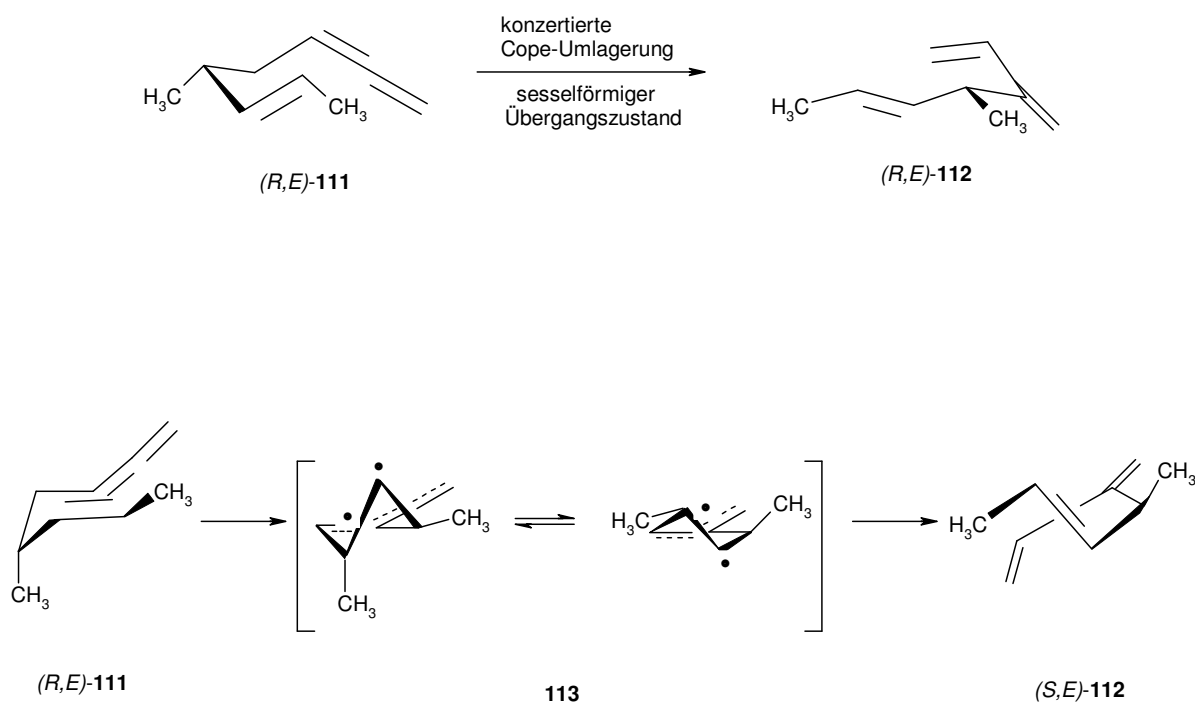
So führt der Übergangszustand **T₁** zum Isomer (*S*)-**103** und der Übergangszustand **T₂** zum Isomer (*R*)-**103**.



Ein weiteres, elegantes Beispiel für eine Entscheidung zwischen konzertiertem und biradikalischem Mechanismus der Cope-Umlagerung bietet die von Roth *et al.*¹⁰⁴⁾ untersuchte Cope-Umlagerung des optisch aktiven *trans*-4,9-Dimethyl-1,2,6,7-cyclodecatetraens (**105**). Im Falle einer konzertierten Reaktion mit den Übergangszuständen **106** bzw. **107** sollten die beiden optisch aktiven Umlagerungsprodukte **108** und **109** resultieren. Ein zweistufiger Reaktionsverlauf mit einer Diradikal-Zwischenstufe **110** sollte dagegen zum Verlust der optischen Aktivität führen (Inversionszentrum). Tatsächlich lieferte die Thermolyse von **105** bei Temperaturen um 200 °C ein Gemisch der optisch aktiven Umlagerungsprodukte **108** und **109** und **109**.

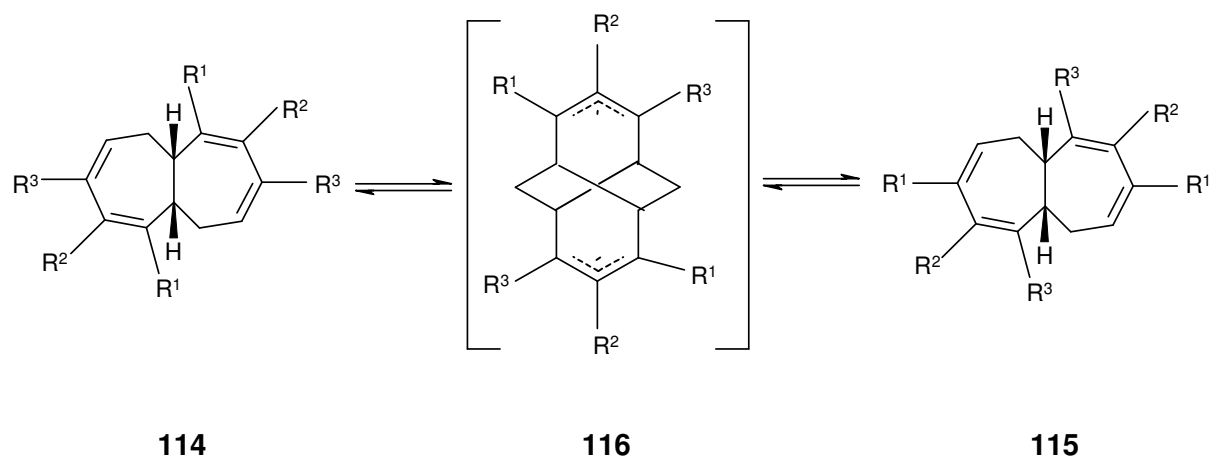


Berson und Wessel¹⁰⁵⁾ fanden dagegen, dass die thermische Umlagerung von optisch aktiven (*R,E*)-5-Methyl-1,2,6-octatrien (**111**) zu 4-Methyl-3-methylen-1,5-heptadien (**112**) teilweise mit Verlust der optischen Aktivität erfolgt. Neben dem Produkt einer konzertierten Reaktion, (*R,E*)-**112**, wird auch das einer biradikalischen Reaktion, (*S,E*)-**112** isoliert. In diesem Fall dürften beide Reaktionsmechanismen parallel verlaufen, wobei jedoch der konzertierte einen deutlich größeren Anteil hat (69 %).



Nach diesen Untersuchungen von Cope-Umlagerungen mit optisch aktiven Verbindungen lässt ein Verlauf unter Erhalt der optischen Aktivität auf einen konzertierten Mechanismus schließen. Obwohl der Vergleich der experimentellen Befunde für die [5,5]-sigmatrope Umlagerung der 5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalene mit optisch aktiven Substraten (siehe S. 58 und 59) mit den literaturbekannten Ergebnissen der Cope-Umlagerung zeigt, dass zumindest im Falle der Umlagerung der Bis-amide **45** und **46** eine Beteiligung eines konzertierten Weges naheliegt, kann im Hinblick auf die Geometrie der Übergangszustände keine eindeutige Aussage gemacht werden. Weitere Einblicke in den Mechanismus der [5,5]-sigmatropen Umlagerung geben quantenchemische Rechnungen.

Erste semiempirische AM1-Rechnungen dieser Reaktion wurden von Lindner³⁷⁾ mit Hilfe des MOPAC-Programms¹⁰⁶⁾ durchgeführt. Dabei wurden für die Tetrahydroheptalene **114a** – **114e** und **34a** die Bildungsenthalpien und die Geometrien der Edukte (ED), der Übergangszustände („transition states“, TS) und der stabilen Zwischenstufen („stable intermediates“, SI) berechnet. Die berechneten Aktivierungsenthalpien sind in Tab. 8 zusammengefasst.



114, 115	a	b	c	d	e	34a
R¹	H	H	H	H	H	H
R²	H	CH₃	CN	H	H	H
R³	H	H	H	CN	CH₃	CO₂CH₃

		ΔH_f (ED)	ΔH_f (TS)	ΔH_f (SI)	ΔH_f (TS)	ΔH_f (ED)		$\Delta H_f^\ddagger \rightarrow$	$\Delta H_f^\ddagger \leftarrow$
114a	RHF	212.3	409.1	408.7				196.8	
114b	RHF	160.8	352.1	352.1				191.2	
114c	RHF	481.9	675.4	675.4				193.3	
114e	RHF	159.5	335.8	334.5	339.6	151.2	115e	179.9	188.3
114d	RHF	481.1	649.4	649.0	655.7	478.6	115d	174.5	177.0
34a	RHF	-463.5	-304.8	-306.5	-300.2	-477.3	34a	163.5	177.0

Tab. 8: Berechnete Bildungsenthalpien und Aktivierungsparameter (kJ mol^{-1}) für die [5,5]-Umlagerung der 5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalene **114a-e** und **34a** (AM1-Rechnungen)³⁷⁾

Danach sollte für die Umlagerung ein über einen Bis-allylradikal des Typs **116** (oder **C**) verlaufender Mechanismus bevorzugt sein.

Allerdings werden durch AM1-Rechnungen häufig die zweistufigen, radikalischen Mechanismen auch dann bevorzugt, wenn experimentelle Daten einen konzertierten Reaktionsweg nahelegen¹⁰⁷⁾. Um diese Tendenz zu korrigieren unternahmen Houk *et al.*¹⁰⁸⁾ Dichtefunktionaltheorie-Rechnungen (DFT) Becke3LYP/6-31G*¹⁰⁹⁾ mit den *Gaussian 94* Programm, die zuverlässiger sein sollten. Die Rechnungen wurden für das nicht-substituierte 5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalen **114a** durchgeführt. Zum Vergleich wurde auch die [5,5]-sigmatrope Umlagerung des (Z,Z)-1,3,7,9-Decatetraens (**117**) berechnet¹¹⁰⁾ (Abb 12). Für dieses Vergleichssystem wurden jüngst ebenfalls von Houk *et al.*¹¹¹⁾ auch BPW91/6-31G* Rechnungen mit den *Gaussian 98* Programm durchgeführt. Die Aktivierungsenergien sind in Tab. 9 zusammengefasst.

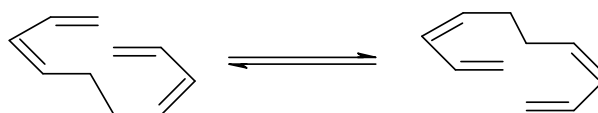


Abb. 12: Entartete [5,5]-Umlagerung des (Z,Z)-1,3,7,9-Decatetraens (**117**)

		$\Delta\Delta H_f$ (TS)	$\Delta\Delta H_f$ (SI)
114a	[5a,5a]	121.8 ^a	100.0 ^a
117	[5s,5s]	143.5 ^a	118.4 ^a
117	[5a,5a]	181.2 ^a	143.9 ^a
117^b	[5s,5s]	107.5 ^b	102.1 ^b

Tab. 9: Berechnete relative Energien des Übergangszustandes (TS) und der stabilen Zwischenstufe (SI) (kJ mol⁻¹) für die [5,5]-Umlagerung des 5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalens **114a** und des (Z,Z)-1,3,7,9-Decatetraens (**117**) (DFT-Rechnungen)^{108a)}

^a : berechnet mit Becke3LYP/6-31G*¹⁰⁶⁾

^b : berechnet mit BPW91/6-31G*^{108b)}

Ferner wurden die Geometrien der Übergangszustände und Zwischenstufen für die Umlagerung von **114a** berechnet. Dabei wurde eine konzertierte stabile Zwischenstufe (TS) mit D₂-Symmetrie gefunden. In dieser Zwischenstufe haben die brechende und die sich bildende Bindung die gleiche Länge. Weiterhin wurde ein unsymmetrischer diradikalischer Übergangszustand **118** lokalisiert, der zur biradikalischen, bis-allylischen Zwischenstufe **119** führt (Abb. 13 und Tab. 10).

Der mit RBecke3LYP/6-31G* berechnete konzertierte synchrone Übergangszustand mit D₂-Symmetrie ist um 4.2 kJ mol⁻¹ instabiler als der unsymmetrische Übergangszustand **118**.

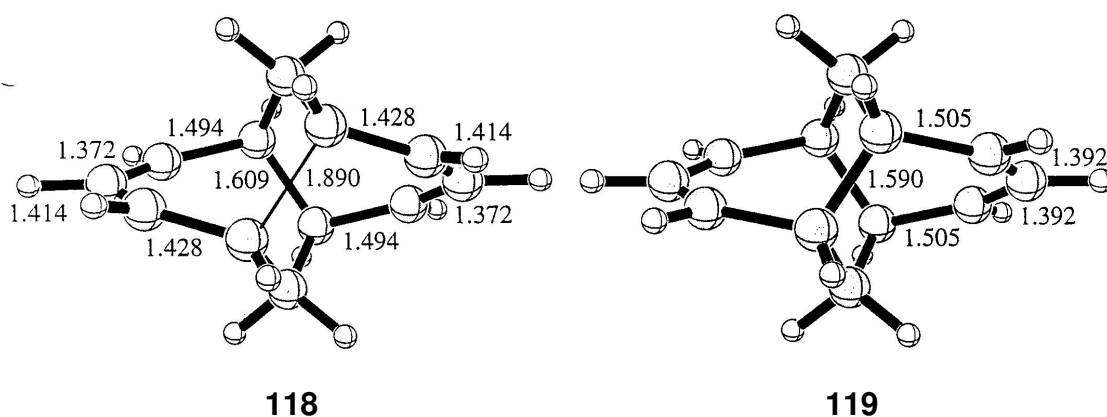


Abb. 13: Diradikalischer Übergangszustand **118** und biradikalische, bis-allylische Zwischenstufe **119**¹⁰⁸⁾

	$\Delta\Delta H_f$ (TS = 118)	$\Delta\Delta H_f$ (SI = 119)
DFT ^{108a)}	121.8	100.1
AM1 (RHF) ³⁷⁾	196.8	193.0
AM1 (HE-CI) ³⁷⁾	86.7	76.6

Tab. 10: Berechnete relative Energien (kJ mol⁻¹) für den Übergangszustand **118** und für die Zwischenstufe **119**^{37, 108a)}

Die berechnete Aktivierungsenergie beträgt $121.8 \text{ kJ mol}^{-1}$. Sowohl für die [5,5]-sigmatrope Umlagerung des bicyclischen Tetrahydroheptalens **114a** als auch für die des (Z,Z)-1,3,7,9-Decatetraens (**117**) erscheint ein biradikalischer Bis-pentadienyl-Übergangszustand geometrisch und energetisch als sehr ungünstig. Diese Rechnungen stimmen mit den experimentellen Ergebnissen überein, denn der Erhalt der optischen Aktivität bei der [5,5]-sigmatropen Umlagerung der Bis-amide **45** und **46** (siehe S. 59 und 60) schließt ebenfalls einen Bis-pentadienyl-Radikal als Zwischenstufe aus.

Dagegen führt die berechnete Geometrie der biradikalischen Zwischenstufe **119**, in der die brechende Bindung und die sich bildende Bindung gleichzeitig vorhanden sind, auch zur Erhaltung der optischen Aktivität.

Während die experimentellen Ergebnisse sowohl mit einem konzertierten Mechanismus von Typ **A** als auch mit einer biradikalischen, bis-allylischen Zwischenstufe **C** im Einklang sind, bevorzugen Houks DFT-Rechnungen^{106, 108, 110)} leicht die biradikalische Zwischenstufe **C**.

5. Synthese und Eigenschaften des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120)

5.1. Darstellung des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120)

Nach den Untersuchungen zur [5,5]-sigmatropen Umlagerung disubstituierter Tetrahydroheptalene war es von Interesse, ob auch höher substituierte Tetrahydroheptalenderivate zu dieser Umlagerung fähig sind und welchen Einfluss Substituenten auf die Reaktion ausüben. Verschiedene Substitutionsmuster sollten zu unterschiedlichen Umlagerungstendenzen führen.

Hock³⁹⁾ zeigte, dass der Tetrahydroheptalentetraester **41** auch bei erhöhter Temperatur (140 °C) keine [5,5]-sigmatrope Umlagerung eingeht. Sowohl die Röntgenstrukturanalyse³⁸⁾ des Tetrahydroheptalentetraesters **41** (Abb. 14) als auch Modellbetrachtungen (Abb. 15) zeigen, dass die gegenüber **34a** und **35a** zusätzlichen zwei Estergruppen in den Positionen 2 und 7 keine sterische Behinderung dieser Reaktion bewirken dürften, so dass vermutlich elektronische Faktoren für die mangelnde Umlagerungstendenz verantwortlich sind.

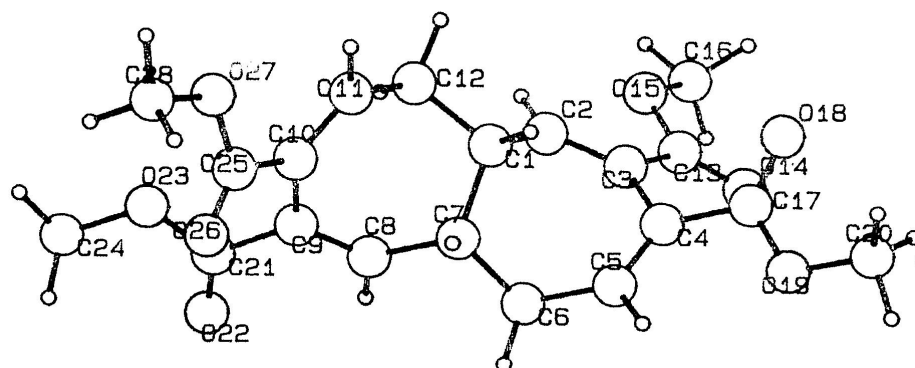


Abb. 14: Röntgenstrukturanalyse des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**41**)*

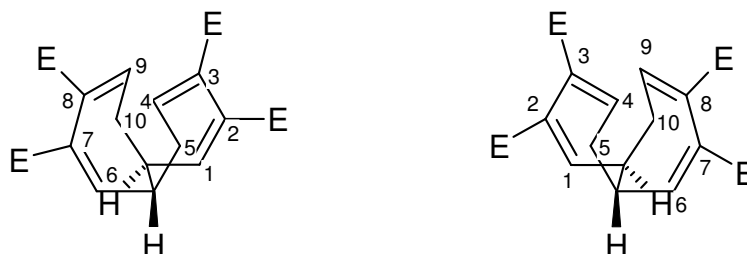



Abb. 15: „Käfigartige“ Enantiomeren des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl) – 5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**41**)

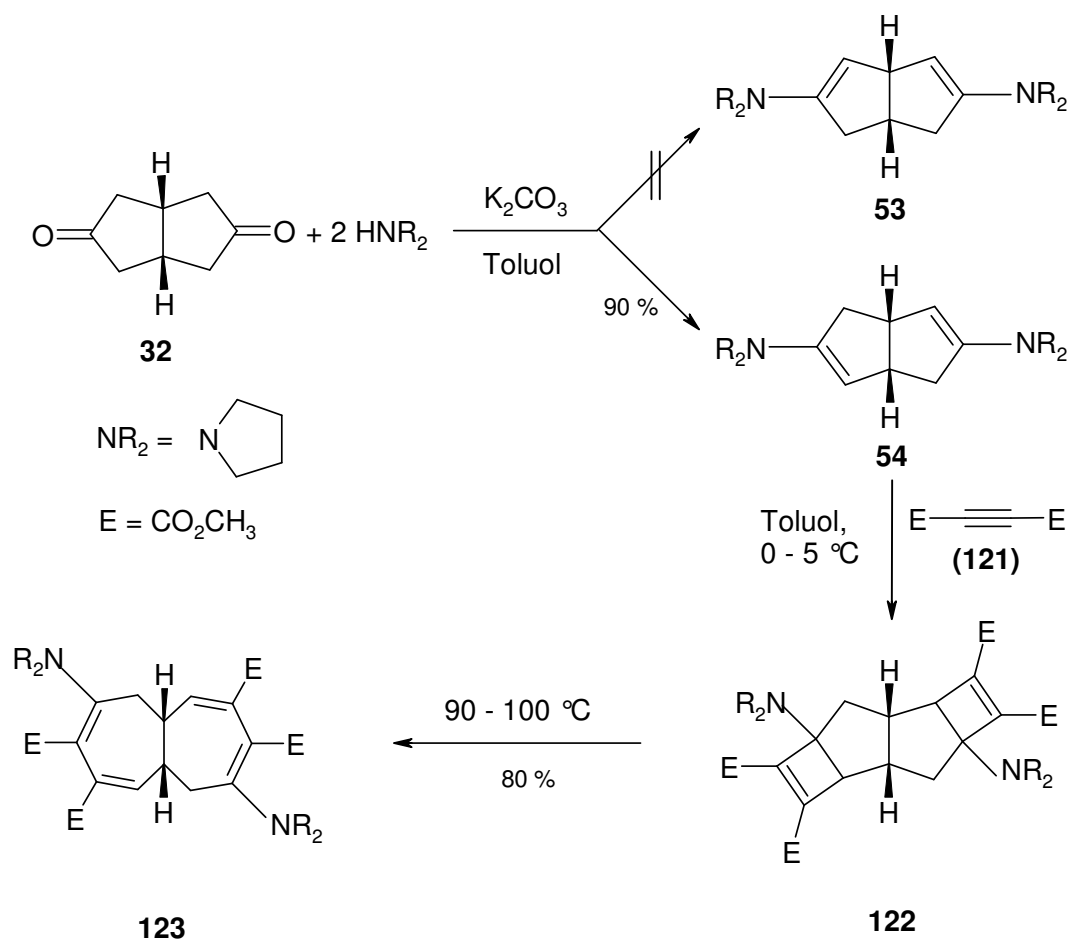
* Die Nummerierung der Atome entspricht nicht der Nomenklatur.

29

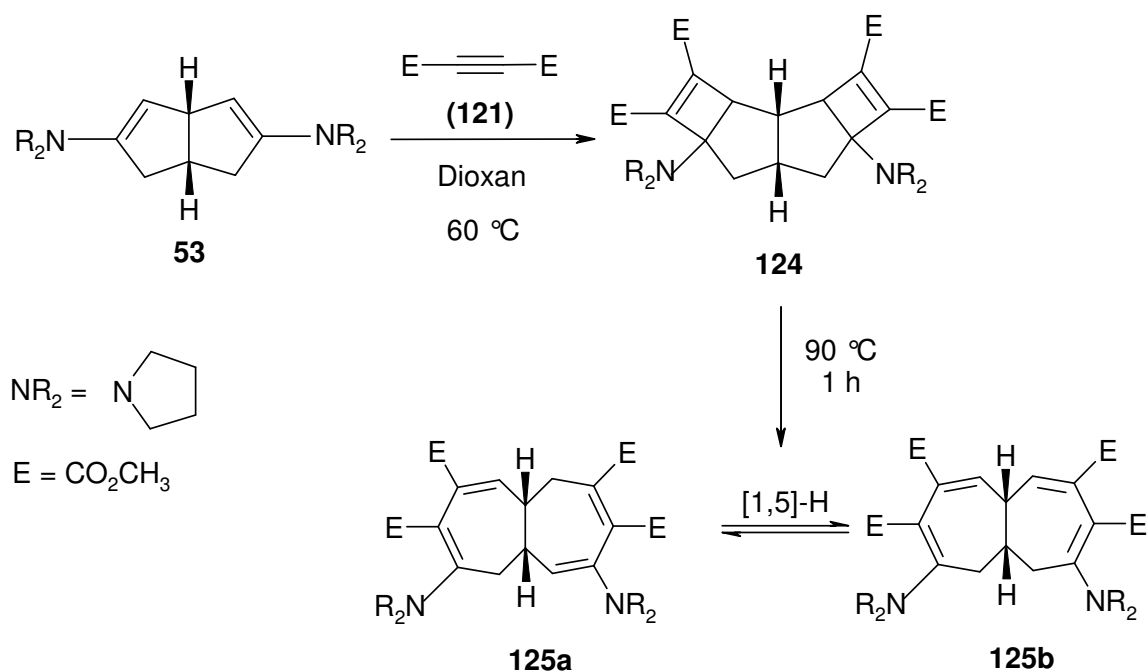


120

Die Darstellung tetrasubstituierter Tetrahydroheptalene gelingt ebenso wie die disubstituierter Tetrahydroheptalene ausgehend vom 3,7-Bis(pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[3.3.0]octa-2,6-dien (**54**). So führt eine zweifache [2+2]- Cycloaddition^{50,51)} des Bis-Enamins **54** mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (**121**) zum Tetracyclus **122**, dessen elektrocyclische Ringöffnung⁵¹⁾ das *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**123**) als gelb-orange Kristalle vom Schmelzpunkt 279 °C liefert.

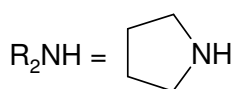
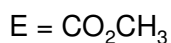
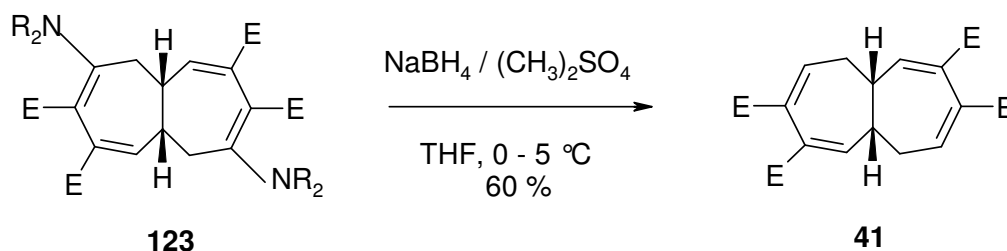


In Analogie zu Untersuchungen von Hafner *et al.*³⁷⁾ synthetisierten jüngst auch Dehmlow *et al.*⁵³⁾ den Bispyrrolidino-Tetraester **123**, allerdings isolierten diese Autoren dabei auch ein Gemisch der Regioisomere **125a** und **125b** als Cycloadditionsprodukt des Acetylendicarbonsäuredimethylester (**121**) mit dem regioisomeren Bis-Enamin **53**.



Vermutlich ist dies auf die von den Autoren angewandten veränderten Reaktionsbedingungen bei der Cycloaddition des Acetylendicarbonsäuredimethylesters (**121**) mit dem Bis-enamin zurückzuführen. So wird laut Dehmlow *et al.*⁵³⁾ das Enamin **54** in peroxidfreiem Dioxan und in Anwesenheit katalytischer Mengen Hydrochinon bei Raumtemperatur mit dem Acetylendicarbonsäuredimethylester (**121**) umgesetzt, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches $60\text{ }^\circ\text{C}$ erreicht. Vermutlich findet dabei eine teilweise Isomerisierung des Regioisomers **54** zu **53** statt, von denen letzteres zur Bildung von **125** führt. Das könnte auch die geringeren, von Dehmlow *et al.* erhaltenen Ausbeuten von **123** erklären. Dagegen führten Hafner *et al.*³⁷⁾ die Umsetzung des Enamins **54** mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (**121**) in Toluol und unter Eiskühlung durch, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches $5\text{ }^\circ\text{C}$ nicht überschreitet, und somit eine eventuelle Isomerisierung des Enamins **54** verhindert wird.

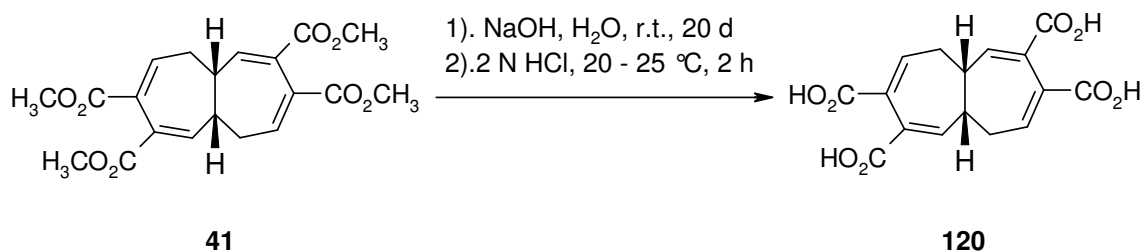
- Die reduktive Eliminierung der beiden Pyrrolidinogruppen⁵⁴⁾ aus den *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**123**) mit
- 30a** Boran-Dimethylsulfid³⁶⁾ oder Natriumborhydrid und Dimethylsulfat⁵⁵⁾ liefert
- 30b** *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**41**) in Ausbeuten von bis zu 60 % als hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 188 - 190 °C.



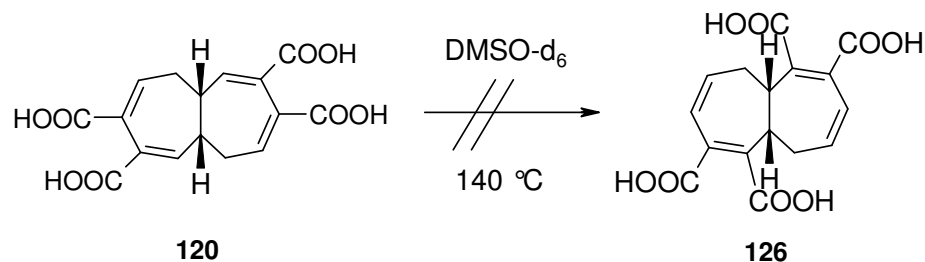
Durch anschließende Verseifung sollte das entsprechende *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**120**) zugänglich sein. Dazu wurde versucht, den Tetraester **41** in Analogie zur Verseifung des Diesters **35a** in die Tetracarbonsäure **120** zu überführen.

- 31** Während bei Temperaturen unter 100 °C lediglich das Edukt zurückgewonnen wurde, erhielt man bei einer Reaktionstemperatur zwischen 120 °C und 130 °C nur eine Produktmischung, auf deren Isolierung und Charakterisierung verzichtet wurde.

- 32 Die Überführung des Tetraesters **41** in die entsprechende Tetracarbonsäure **120** gelang schließlich durch alkalische Verseifung in wässriger Lösung bei Raumtemperatur. Das gewünschte *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**120**) wurde dabei in 69 % Ausbeute als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 246 – 248 °C (Zersetzung) erhalten.



- 33 Ein Versuch, die Tetracarbonsäure **120** durch eine thermische [5,5]-sigmatrope Umlagerung in die isomere 1,2,6,7-Tetracarbonsäure **126** zu überführen blieb erfolglos. Selbst nach längerem Erhitzen von **120** in siedendem Dimethylsulfoxid-d₆ konnte kein Umlagerungsprodukt, sondern lediglich das Edukt im ¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen werden. Daher sollten durch Funktionalisierung von **120** weitere tetrasubstituierte Tetrahydroheptalene dargestellt und deren Umlagerungstendenz untersucht werden.

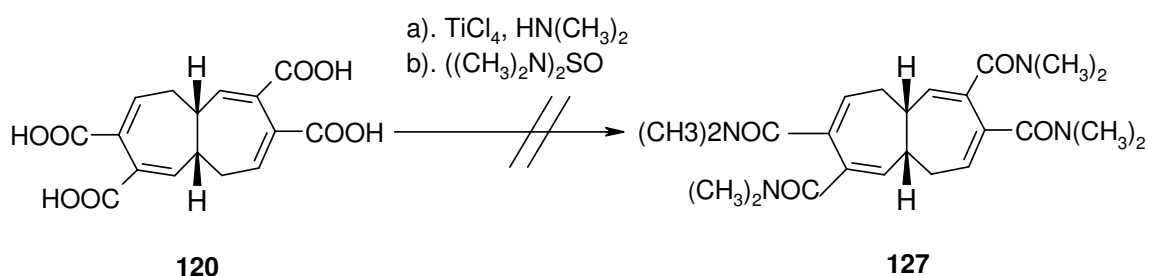


5.2. Versuche zur Funktionalisierung des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis-(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120)

Nach dem sich für eine Untersuchung der [5,5]-sigmatropen Umlagerung des 5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalensystems die *cis*-1,6- sowie *cis*-3,8-Bis (*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalene (45) und (46) besonders bewährten, lag es nahe, das *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (120) in das Tetraamid 127 zu überführen, um dessen Tendenz zur [5,5]-sigmatropen Umlagerung zu prüfen.

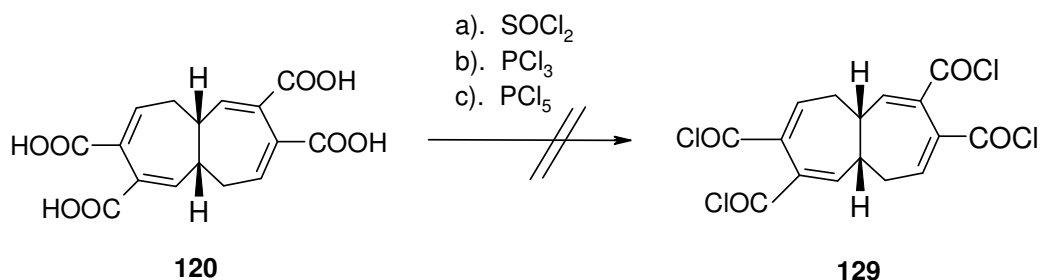
34 Versuche, das Tetraamid 127 in Analogie zur Darstellung des 1,6-Bisamids 45 aus der entsprechenden 1,6-Dicarbonsäure 44 durch Umsetzung der Tetracarbonsäure 120 mit Tetrakis (dimethylamino)titan⁸⁸⁾ zu erhalten, führten nicht zum gewünschten Erfolg.

35 Ebenso wenig gelang es, das Tetraamid 127 durch Umsetzung von 120 mit Schwefligsäure-bis(dimethylamid) 128¹¹²⁾ darzustellen.

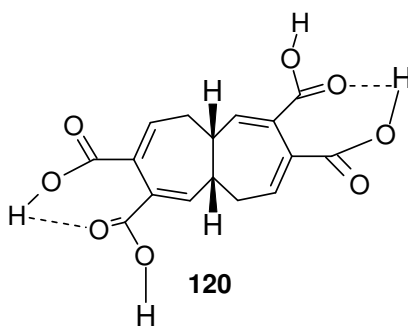


Nach diesen Befunden sollte versucht werden, das *cis*-3,4,8,9-Tetra(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (129) darzustellen, um dieses anschließend durch Umsetzung mit disubstituierten Aminen, wie zum Beispiel Dimethylamin in die gewünschten Tetraamide des Typs 127 zu überführen.

36 Entgegen den Erwartungen lieferten jedoch die Umsetzungen von **120** mit
 37 Thionylchlorid, Phosphortrichlorid oder auch Phosphorpentachlorid nicht das
 38 gewünschte Tetrakis (carbonsäurechlorid) **129**.



Möglicherweise bewirkt bei der 2,3,7,8-Tetracarbonsäure **120** eine Bildung intramolekularer Wasserstoffbrücken zwischen den Carboxyl-Gruppen eine verringerte Reaktivität dieser Verbindung gegenüber den verwendeten Reagentien zumal intramolekulare Wasserstoffbrücken von sechs- oder siebengliedrige Chelaten¹¹³⁾ wie z.B. im Falle von Salicylsäurederivaten¹¹⁴⁾ sich durch eine besondere Stabilität auszeichnen. Die Reaktivität solcher Verbindungen ist gegenüber der von intramolekularen fünfgliedrigen Wasserstoffbrücken-Systemen¹¹³⁾ deutlich vermindert.



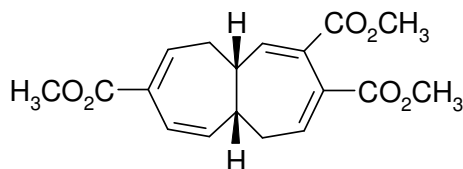
Da nach diesen Versuchen die 2,3,7,8-Tetracarbonsäure **120** als Ausgangsprodukt zur Darstellung weiterer tetrasubstituierter Tetrahydroheptalene als wenig geeignet erschien, wurde dieses Synthesekonzept im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

6. Versuche zur Synthese des *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (49)

6.1 Darstellung des *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (133)

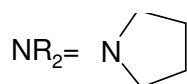
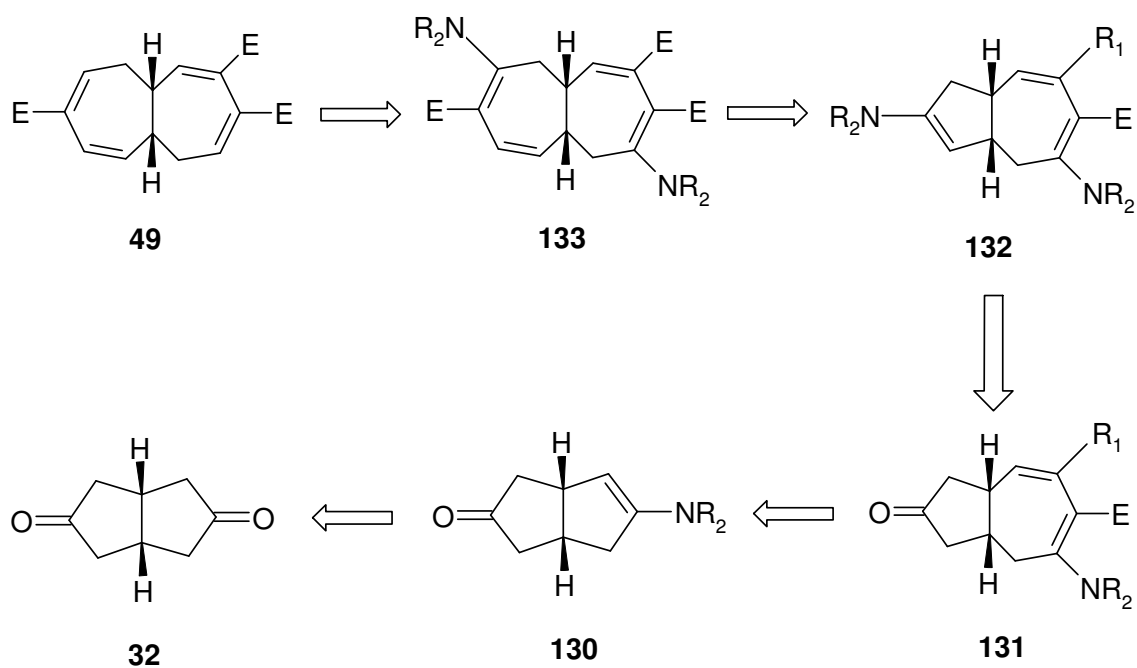
Bislang konnte kein zu einer [5,5]-Umlagerungsreaktion befähigtes tetrasubstituiertes Tetrahydroheptalenderivat dargestellt werden. Um weitere Informationen über diese Reaktion, insbesondere über den Einfluss von Substituenten zu erhalten, war es von Interesse auch trisubstituierte Tetrahydroheptalene, die eine Mittelstellung zwischen di- und tetrasubstituierten Derivaten einnehmen sollten, darzustellen.

Als aussichtsreiches Edukt zur Untersuchung des dynamischen Verhaltens trisubstituierter Tetrahydroheptalene sollte zunächst das bislang unbekannte *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen **49** dargestellt werden.



Da die von Hafner *et al* ³³⁾ beschriebene Synthese der *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalene über das Bis-Enamin **54**, dessen zweifache [2+2]-Cycloaddition und anschließende thermische Ringerweiterung (siehe Kap. 3.1) vornehmlich zu di- oder tetrasubstituierten Tetrahydroheptalenen mit einer symmetrischen Anordnung der Substituenten führt, sollte ein Syntheseweg entwickelt werden, der auch die Darstellung unsymmetrisch substituierter Tetrahydroheptalene erlaubt.

Nach einer retrosynthetischen Betrachtung muss dafür der Aufbau der zwei Siebenringe von z.B. **49** nacheinander erfolgen, um eine unterschiedliche Zahl von Substituenten in die Siebenringe einführen zu können.

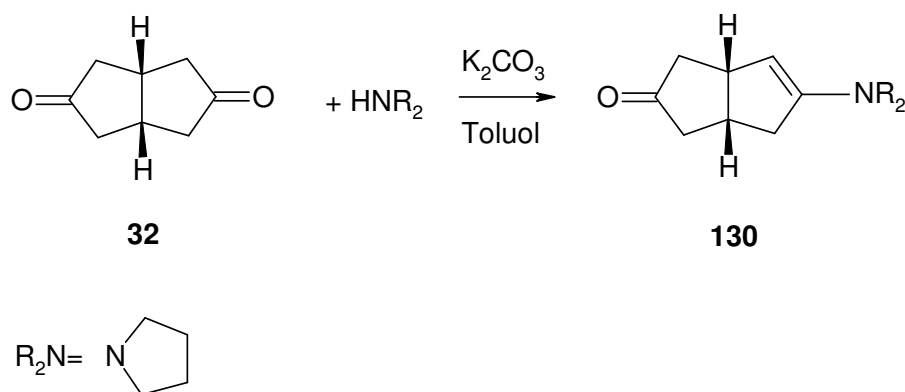


R^1	H	E
131	a	b
132	a	b

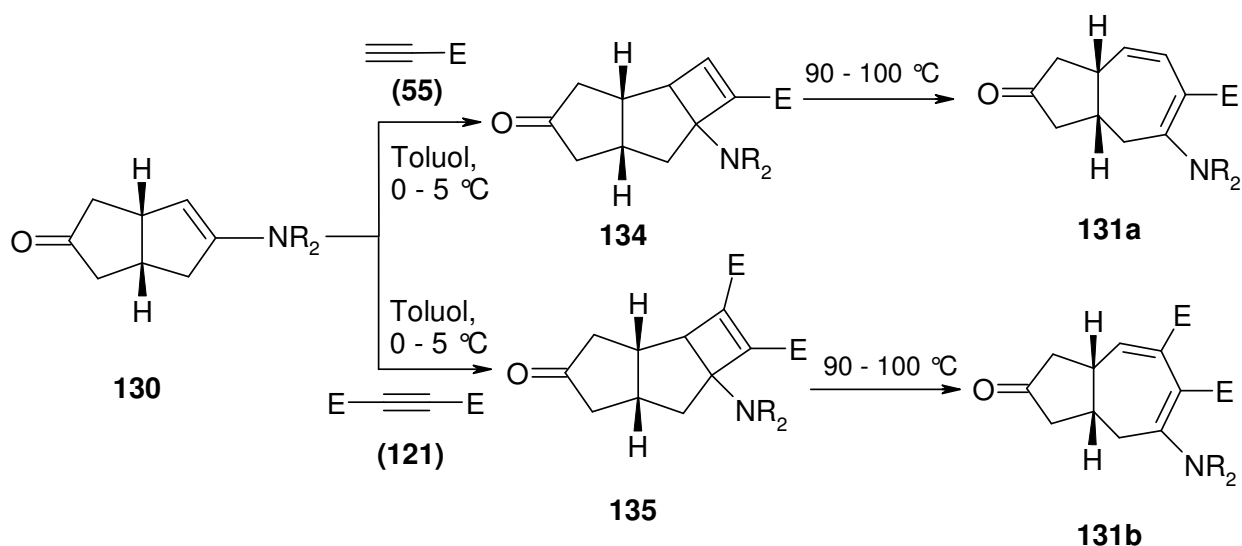
Als Edukt sollte dafür das *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**32**)⁴⁸⁾ genutzt und dieses zunächst in das Monoenamin **130** übergeführt werden. Anschließend [2+2]-Cycloaddition mit einem aktivierten Alkin und nachfolgende elektrocyclische Ringöffnung könnten dann zum Hexahydroazulen **131** führen.

Die weitere Umsetzung des Hexahydroazulens **131** mit Pyrrolidin sollte zum Enamin **132** führen, das durch [2+2]-Cycloaddition mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (**121**) gefolgt von elektrocyclischer Ringöffnung schließlich die Vorstufe **133** des gewünschten Triesters **49** liefern sollte.

- 39** Dazu wurde zunächst das *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**32**)⁴⁸⁾ mit einem Äquivalent Pyrrolidin umgesetzt⁴⁹⁾, wobei sich das 3-(*N*-Pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[3.3.0]octa-2-en-7-on (**130**) als gelbes Öl in 70 % Ausbeute bildet.



- Erwartungsgemäß reagiert dieses mit Propiolsäuremethylester (**55**) zu dem tricyclischen Addukt **134**, auf dessen Isolierung verzichtet werden kann, da sich dieses bereits unter milden Bedingungen durch elektrocyclische Ringöffnung⁵⁰⁾ in das 4-(Methoxycarbonyl)-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-on (**131a**) überführen lässt und dabei in 75 % Ausbeute als ockerfarbene Kristalle vom Schmelzpunkt 149 – 151 °C erhalten wird.
- 40**

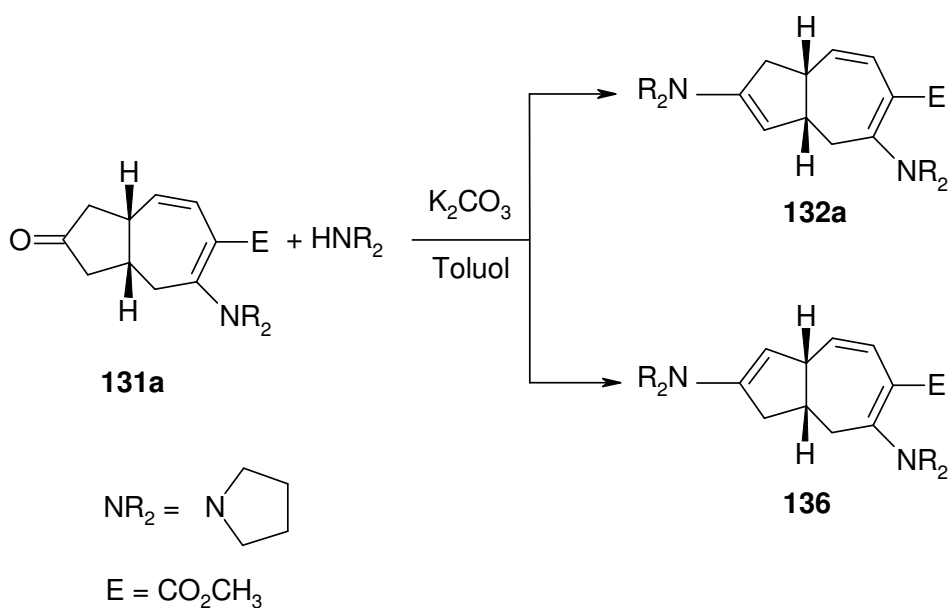


Entsprechend liefert das Ketoenamin **130** mit Acetylendicarbonsäuredimethyldiester **41 (121)** über das tricyclische Addukt **135** als nicht isoliertes Zwischenprodukt das 4,5-Bis-(methoxycarbonyl)-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0.]deca-3,5-dien-9-on (**131b**) als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 154 - 156 °C (Ausbeute: 73 %).

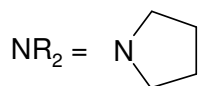
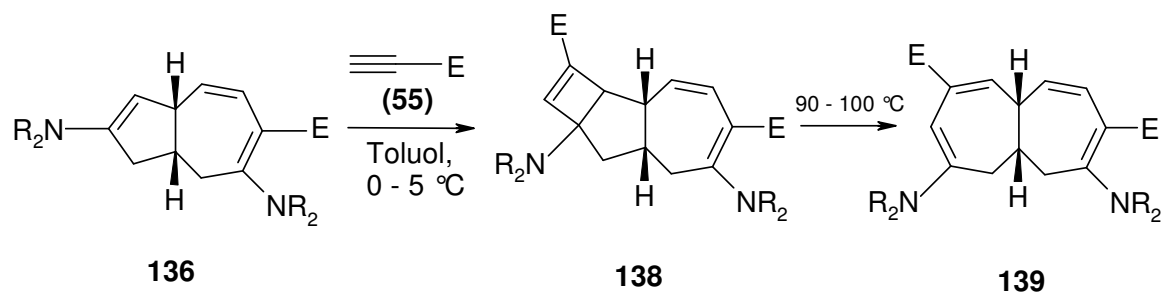
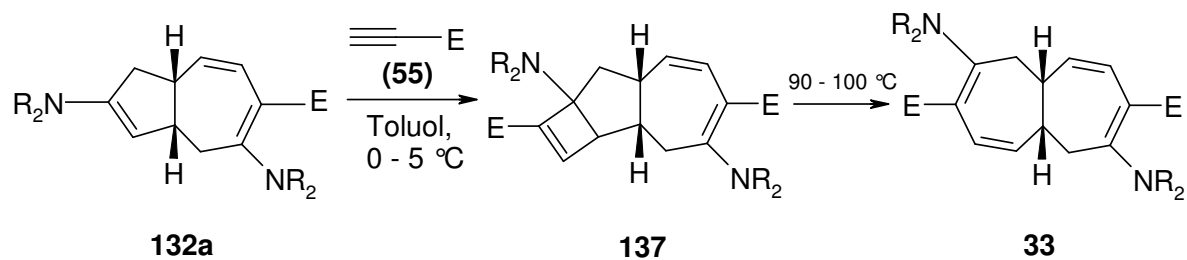
Die Struktur der Ketoenaminester **131a** und **131b** konnte anhand deren analytischen und spektroskopischen Daten gesichert werden. Neben korrekten Elementaranalysen findet man in den Massenspektren die erwarteten Molekularpeaks $m/z = 275$ für **131a** bzw. $m/z = 333$ für **131b**. Durch korrelierte ^1H - ^{13}C -NMR-Spektren konnten sowohl die Positionen der Substituenten als auch die der Doppelbindungen in den siebengliedrigen Ring zweifelsfrei zugeordnet werden.

Mit den beiden Hexahydroazulen **131a** und **131b** stehen erstmals Bausteine für eine Darstellung unsymmetrisch substituierter Tetrahydroheptalene zur Verfügung.

42 Dazu wurde zunächst das 4-(Methoxycarbonyl)-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-on (**131a**) mit Pyrrolidin umgesetzt, wobei sich ein unbeständiges gelbes Öl isolieren ließ, bei dem es sich sowohl um eines der beiden Regioisomeren **132a** oder **136** als auch um deren Gemisch handeln konnte. Die schnelle Zersetzung dieses Öls erlaubte keine analytischen oder spektroskopischen Untersuchungen.



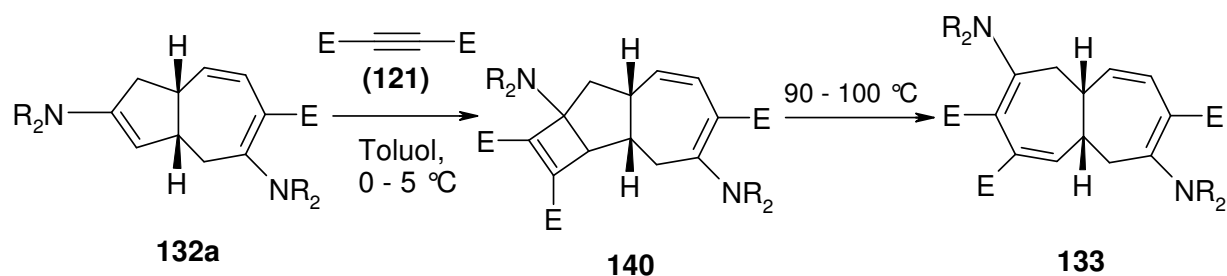
Um die Struktur der unbeständigen Zwischenstufe anhand von Folgeprodukten zu klären, wurde diese sogleich mit Propiolsäuremethylester (**55**) umgesetzt. Im Falle einer [2+2]-Cycloaddition des Regioisomers **132a** sollte der Tricyclus **137** resultieren, dessen elektrocyclische Ringöffnung zu dem bereits bekannten *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**33**) führen dürfte. Im Gegensatz dazu war bei einer [2+2]-Cycloaddition des Regioisomers **136** und nachfolgender elektrocyclischer Ringöffnung des zunächst gebildeten Addukts **138** das isomere 5,5a,6,10a-Tetrahydroheptalenderivat **139** zu erwarten.



43

Tatsächlich konnte dabei nach chromatographischer Aufarbeitung nur das *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**33**) in 63 % Ausbeute isoliert werden, so dass dem zunächst erhaltenen unbeständigen gelben Öl die Struktur des Regioisomers **132a** zukommt.

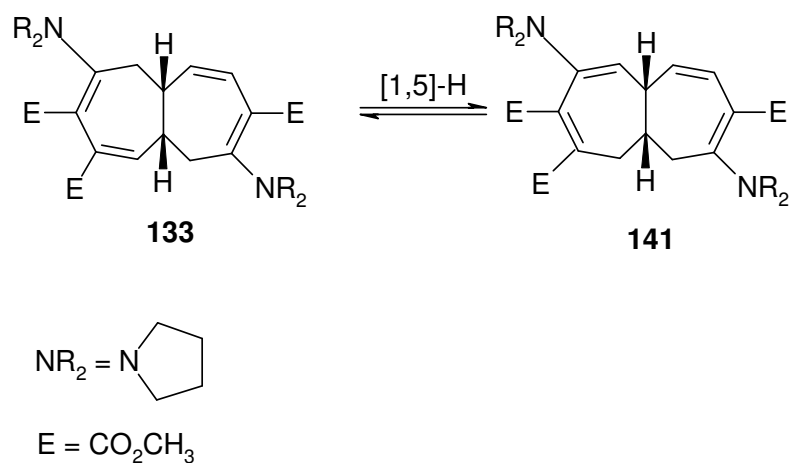
Nach diesen Ergebnissen lag es nahe, das 4-(Methoxycarbonyl)-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-on (**132a**) in gleicher Weise auch mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (**121**) umzusetzen, um das *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**133**) zu erhalten.



44

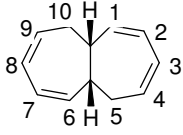
Dazu wurde der Ketoenaminester **132a** mit ADM (**121**) in Toluol zunächst bei 0 – 5 °C und anschließend bei 90 – 100 °C umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels konnte ein hellbraunes Öl isoliert werden, das nach Umkristallisieren aus Diethylether hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 211 – 213 °C in 30 % Ausbeute lieferte.

Das Massenspektrum dieser Verbindung weist den für den Dipyrrolidinotriester **133** zu erwartenden Molekularpeak bei $m/z = 470$ und das Infrarotspektrum, ähnlich wie bei dem homologen Dipyrrolidinodiester **33** und dem Dipyrrolidinotetraester **123**, Schwingungsbanden bei $\nu = 1662 \text{ cm}^{-1}$ bzw. 1679 cm^{-1} auf.

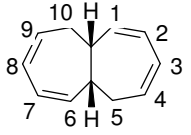


Die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren zeigen hingegen breite Signale für die Pyrrolidino-Wasserstoff- bzw. Kohlenstoffatome, was in Analogie zu den Befunden von Dehmlow *et al.*⁵³⁾ für das Regioisomerengemisch **125a** / **125b** ebenfalls auf das Vorliegen eines Isomerengemisches **133** / **141** deuten kann. Ein Vergleich mit den Spektren des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**33**) und des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**123**) lässt vermuten, dass es sich bei dem isolierten Dipyrrolidinotriester nur um das Isomer **133** handelt (Tab. 11 und Tab. 12).

Tab. 11: Vergleich der ^1H -NMR-Daten der Verbindungen **33**, **133**, und **123** (300 MHz, CDCl_3 . Die mit * gekennzeichneten Signale sind breite Signale.)

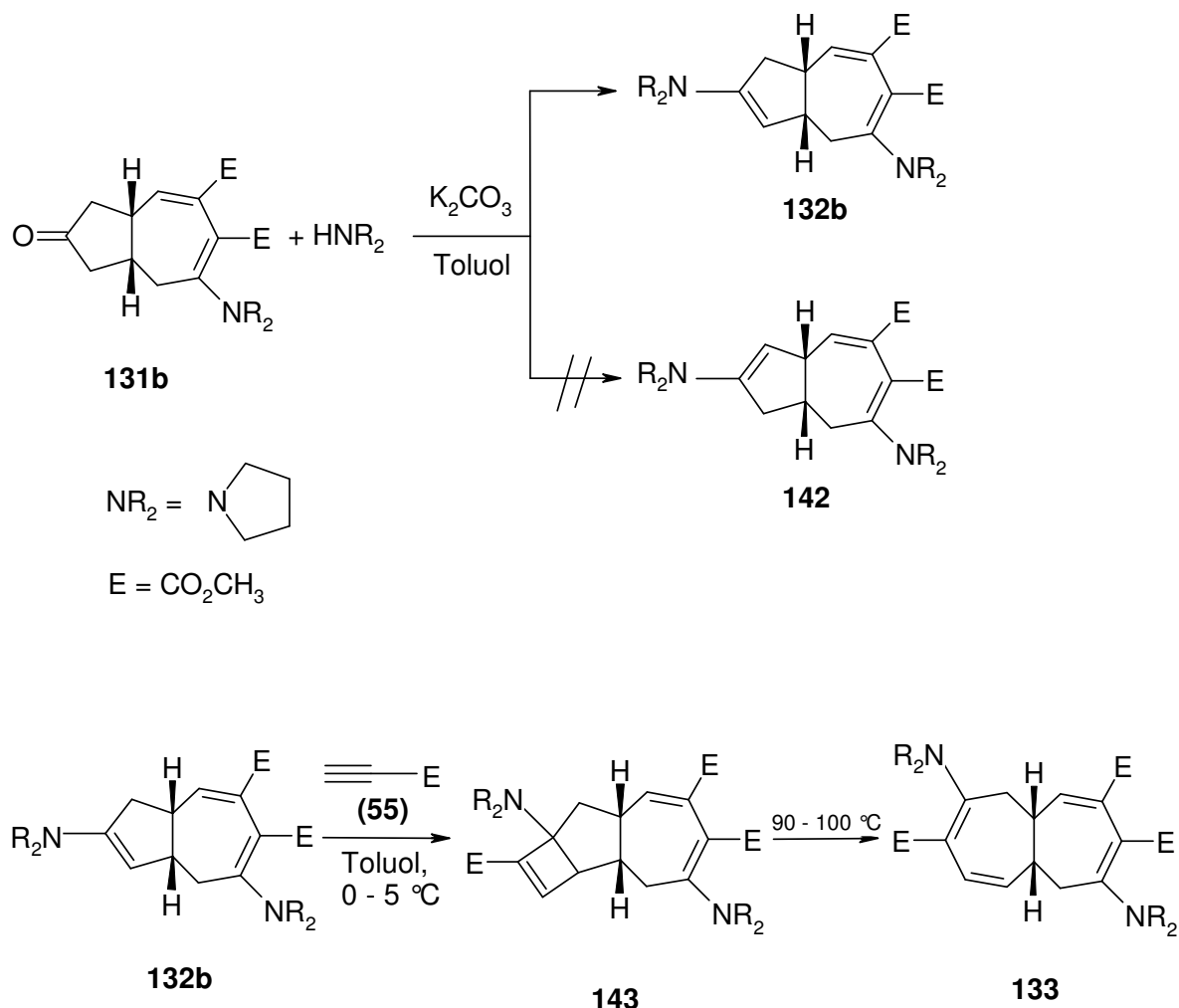
Zuordnung der ^1H -NMR-Signale	33	133	123
			
2-H	6.42 (dd, 2 H)	-	-
7-H		6.44 (d, 1 H)	
1-H	5.41 (dd, 2 H)	6.76 (s*, 1 H)	6.40 (d, 2 H)
6-H		5.65 (dd, 1 H)	
3-CO ₂ -CH ₃	3.68 (s, 6 H)	3.71 (s, 3 H)	3.74 (s, 6 H)
8-CO ₂ -CH ₃		3.69 (s, 3 H)	
2-CO ₂ -CH ₃	-	3.58 (s, 3 H)	3.60 (s, 6 H)
7-CO ₂ -CH ₃	-		
N-CH ₂	3.56 (m, 4 H)	3.45 (m*, 4 H)	3.50 (m, 4 H)
N-CH ₂	3.18 (m, 4 H)	3.31 (m*, 4 H)	3.14 (m, 4 H)
5a-H und 10a-H	2.97 (m, 2 H)	2.83 (q, 2 H)	3.04 (m, 2 H)
5-H und 10-H	2.52 (m, 4 H)	2.52 (m, 4 H)	2.46 (m, 2H) 2.68 (m, 2H)
N-CH ₂ -CH ₂	2.09 (m, 4 H)	1.88 (m*, 8 H)	2.03 (m, 4 H)
N-CH ₂ -CH ₂ '	1.72 (m, 4 H)		1.73 (m, 4 H)

Tab. 12: Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten der Verbindungen **33**, **133**, und **123** (75.40 MHz, CDCl_3 . Die mit * gekennzeichneten Signale sind breite Signale.)

Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale 	33	133	123
2-CO ₂ -CH ₃	165.46	168.78	168,71
7-CO ₂ -CH ₃		-	
3-CO ₂ -CH ₃	165.46	166.45	166.12
8-CO ₂ -CH ₃		165.90	
9-C-N	164.60	160.04	160.43
4-C-N		163.33	
2-C	131.44	96.33	136.82
7-C		130.52	
3-C	96.59	97.43	95.55
8-C		135.63	
1-C=C-H	126.43	141.95	136.77
6-C=C-H		125.77*	
5a-C	56.02	41.67	53.87
10a-C			
N-CH ₂ -CH ₂	52.18	52.43	52.23
3-CO ₂ -CH ₃	50.90	50.89	52.07
8-CO ₂ -CH ₃		50.81	
2-CO ₂ -CH ₃	-	51.78	51.21
7-CO ₂ -CH ₃		-	
5-CH ₂	37.63	37.09*	36.51
10-CH ₂		35.43*	
N-CH ₂ -CH ₂	25.35	25.46	25.59

Dies wird durch das ^{13}C -NMR-Spektrum des Produkts **133** bestätigt. Im Falle des Vorliegens eines Isomerengemisches von **133** und **141** wären für die Brückenkopf-Kohlenstoffatome von **141** zwei unterschiedliche Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum zu erwarten. Im Gegensatz zu den Befunden Dehmlows *et al*⁵³⁾, die für das Produktgemisch **125a** / **125b** zwei Signale bei $\delta = 40.7$ ppm und $\delta = 71.1$ ppm für diese Kohlenstoffatome fanden, weist das ^{13}C -NMR-Spektrum von **133** nur ein Signal bei $\delta = 41.67$ für die 5a,10a-Kohlenstoffatome auf. Zudem zeigt das ^1H -NMR-Spektrum für die Brückenkopfprotonen ein einziges Quartett, was ebenfalls mit einer Struktur des Typs **141** nicht vereinbar ist. Somit handelt es sich bei den Dipyrrolidinotriester **133** um das gewünschte *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**133**).

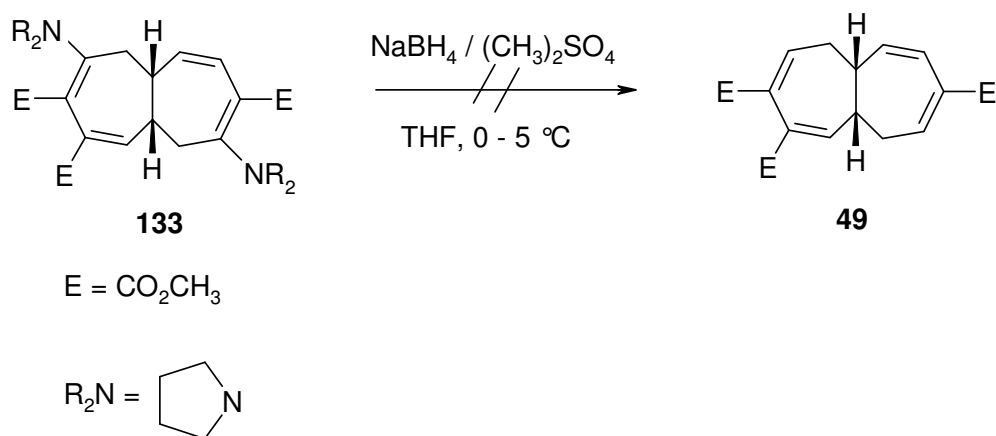
45 Nach diesem Ergebnis, stellte sich die Frage, ob der Dipyrrolidinotriester **133** auch
 ausgehend von 4,5-Bis-(methoxycarbonyl)-3-(N-pyrrolidino)-cis-bicyclo[5.3.0.]deca-
 3,5-dien-9-on (**131b**) dargestellt werden kann. Tatsächlich liefert dessen Umsetzung mit
 46 Pyrrolidin von den zwei zu erwartenden Regioisomeren **132b** und **142** nur ersteres als
 unbeständiges, gelbes Öl, das mit Propiolsäuremethylester (**55**) eine [2+2]-
 Cycloaddition zum Tricyclus **143** eingeht. Bei erhöhter Temperatur lässt sich dieses in
 das *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen
 (**133**) mit 40 % Ausbeute überführen.



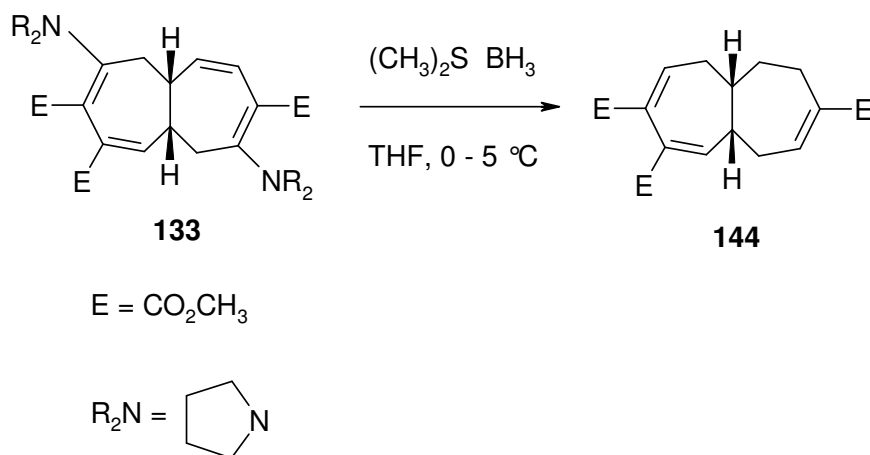
6.2 Versuche zur reduktiven Desaminierung des *cis*-2,3,8-Tris-(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**133**)

Nach der erfolgreichen Synthese des *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**133**) sollte versucht werden, durch reduktive Eliminierung der beiden Pyrrolidinogruppen⁵⁴⁾ das *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**49**) darzustellen, um anschließend Versuche zur thermischen Umlagerung dieser Verbindung durchführen zu können.

In Analogie zu den bereits beschriebenen reduktiven Amin-Eliminierungsreaktionen des Dipyrrolidinodiesters **33** und des Dipyrrolidinotetraesters **123** wurde zunächst das *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**133**) mit Natriumborhydrid und Dimethylsulfat⁵⁵⁾ umgesetzt. Entgegen den Erwartungen wurden dabei nach chromatographischer Aufarbeitung anstelle des gewünschten Triesters **49** nur Zersetzungsprodukte erhalten.



- 48** Die Reduktion des Dipyrrolidintriesters **133** mit Boran-Dimethylsulfid³⁶⁾ lieferte hingegen nach chromatographischer Aufarbeitung ein gelbes und ein orangefarbenes Öl, von denen sich ersteres als Zersetzungsprodukt erwies, während ein ¹H-NMR-Spektrum der zweiten Fraktion darauf hinweist, dass anstelle des gewünschten 2,3,8-Triesters **49** das 5,5a,6,7,10,10a-Hexahydroheptalen **144** gebildet wurde.



Neben drei Signalen für je drei Protonen bei 3.75, 3.72 und 3.71 ppm, die offensichtlich drei verschiedenen Methoxycarbonyl-Gruppen zuzuordnen sind, weist das ¹H-NMR-Spektrum nur drei statt der erwarteten fünf olefinischen Protonen und zwar bei 7.45, 7.29 und 6.96 ppm, sowie ein Singulett bei 5.30 ppm auf. Vermutlich wurde bei der reduktiven Eliminierung der Pyrrolidinogruppen auch eine Doppelbindung des Tetrahydroheptalensystems hydriert.

7. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, Informationen über den Reaktionsmechanismus der [5,5]-sigmatropen Umlagerung der *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalene zu erhalten. Dazu sollten neben enantiomerenreinen oder angereicherten *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalenderivaten, auch tri- und tetrasubstituierte Tetrahydroheptalene dargestellt werden und deren [5,5]-sigmatrope Umlagerungsreaktionen untersucht werden.

Aufbauend auf Arbeiten von Hafner *et al.*^{35,37)} wurde ausgehend von *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion **32** in einer dreistufigen Synthesefolge der Tetrahydroheptalendipyrrolidinodiester **33** dargestellt, der durch reduktive Eliminierung der Pyrrolidinogruppen den Diester **35a** lieferte. **33** und **35a** wurden mit den chiralen Verschiebungsreagenzien **57**, **58** und **59** umgesetzt, wobei die Auswertung der ¹H-NMR-Spektren erstmals einen experimentellen Nachweis für die axiale Chiralität der *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalene lieferte.

Für eine Enantiomeren-Trennung der Tetrahydroheptalene im präparativen Maßstab wurde die leicht zugängliche Tetrahydroheptalendicarbonsäure **44** mit den optisch aktiven Aminen (-)-1-Phenylethylamin (**61**), Cinchonin (**62**), Chinin (**63**), Ephedrin (**64**) und Brucin (**65**) in die entsprechenden diastereomeren Ammoniumsalze übergeführt. Versuche, diese Salze durch fraktionierende Kristallisation zu trennen, lieferten nur im Falle des Brucinsalzes eine schwache Anreicherung, allerdings nur mit 3 % Ausbeute.

Versuche, die Dicarbonsäure **44** mit einem optisch aktiven Alkohol zu verestern und die entsprechenden Diastereomeren zu trennen, führte nicht zu dem erwünschten Ergebnis. Weder eine direkte Veresterung mit (-)-Menthol (**68**), noch die Reaktion des erstmals dargestellten Tetrahydroheptalendisäurechlorids **71** mit Natrium-(-)-mentholat lieferten den Bis-Menthyldiester **70**.

Ebenfalls erfolglos blieb der Versuch, in Analogie zur Darstellung des Dipyrrolidinodiesters **33** das Diketon **32** mit L-Methylprolinat (**75**) umzusetzen, um die diastereomeren Tetrahydroheptalene von Typ **73** darzustellen. Stattdessen wurde das

aus L-Methylprolinat (**75**) und Methylpropiolat (**55**) gebildete Michael-Addition-Produkt **84** isoliert.

Eine Trennung der *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalene im präparativen Maßstab gelang schließlich durch chromatographische Racematspaltung des 1,6-Bisamids **45** an Triacetylcellulose. Damit wurde erstmals ein *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalenderivat in seine Enantiomeren getrennt und eine Untersuchung der [5,5]-sigmatropen Umlagerung mit optisch aktivem Substraten ermöglicht.

Während die Umlagerungsreaktion des optisch aktiven 1,6-Bisamids **45** zum optisch aktivem 3,8-Bisamid **46** führte, lieferte die Umkehrreaktion ausgehend vom optisch aktiven 3,8-Bisamid **46** ebenfalls optisch aktives 1,6-Bisamid **45**. Damit konnte erstmals gezeigt werden, dass bei der [5,5]-sigmatropen Umlagerung der *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalene die optische Aktivität erhalten bleibt.

Von den drei möglichen Reaktionswegen der [5,5]-sigmatropen Umlagerung - einem konzertierten Verlauf über den Übergangszustand **A**, einem solchen über ein Bis-pentadienyl-Biradikal **B** und schließlich einem solchen über einen Bis-allyl-Biradikal **C** - ist dieses Ergebnis nur mit einem Verlauf über den Weg **A** oder **C** zu vereinbaren. Eine über das Bis-pentadienyl-Biradikal **B** führende Reaktion sollte zum Verlust der optischen Aktivität führen und kann somit ausgeschlossen werden. Ein Vergleich der experimentellen Ergebnisse mit den Ergebnissen von AM1-Rechnungen³⁷⁾ und Dichtefunktionaltheorie-Rechnungen¹⁰⁸⁾ zeigte, dass ein konzertierter Mechanismus für die [5,5]-sigmatrope Umlagerung der Tetrahydroheptalene wahrscheinlich ist. Allerdings bevorzugen die von Houk *et al*^{110,111)} durchgeführten DFT-Rechnungen eine bis-allylische Biradikal-Zwischenstufe des Typs **C**.

Durch Verseifung des Tetrahydroheptalentetraesters **41** wurde erstmals die Tetrahydroheptalentetracarbonsäure **120** zugänglich, die als Ausgangsverbindung für Synthesen neuer tetrasubstituierter Tetrahydroheptalenderivate dienen sollte. Sowohl Versuche, die Tetracarbonsäure **120** in das Tetracarbonsäureamid **127** zu überführen, als auch Versuche, durch Halogenierung das entsprechende Tetracarbonsäurechlorid **129** darzustellen, blieben erfolglos.

Synthesen des 4-(Methoxycarbonyl)-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-ons (**131a**) und des 4,5-Bis-(methoxycarbonyl)-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-Bicyclo[5.3.0.]deca-3,5-dien-9-ons (**131b**) ermöglichten erstmals einen stufenweisen Aufbau des *cis*-5,5a,10,10a-Tetrahydroheptalensystems und damit auch die Darstellung unsymmetrisch substituierter Tetrahydroheptalene. Ausgehend von **131a** bzw. **131b** konnte durch konsekutive Enamin-Bildung, [2+2]-Cycloaddition und elektrocyclische Ringerweiterung die Verbindung **133** isoliert. Ein Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten von **133** mit denen der homologen Di- bzw. Tetraester **33** und **123**, sowie mit denen des von Dehmlow *et al.*⁵³⁾ isolierten Isomerengemisches **125a/125b** zeigte, dass es sich dabei um das *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**133**) handelt.

Wider Erwarten konnte **133** jedoch nicht durch reduktive Pyrrolidinoabspaltung in den entsprechenden Triester **49** überführt werden, da offenbar auch eine Hydrierung einer C,C-Doppelbindung erfolgt.

B. Experimenteller Teil

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meinen Freunden und Kollegen des Arbeitskreises von Prof. Dr. K. Hafner für die stete Hilfsbereitschaft und zahlreiche anregende Diskussionen inner- und außerhalb des Laboratoriums. Herrn Dr. K.-P. Meinhardt danke ich für die vielen wertvollen Anregungen. Herrn H. W. Peter bin ich für die Herstellung von *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**32**) zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. H. J. Lindner danke ich für die Beratungen bei den quantenchemischen Rechnungen und für die wertvolle Korrekturvorschläge.

Für die Ausführung der analytischen und spektroskopischen Arbeiten danke ich Frau I. Hirz, Frau R. Lewerenz, Herrn M. Fischer, Herrn F. Roth und Herrn Prof. Dr. J. J. Veith ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Dr. S. Braun danke ich für seine Unterstützung bei der Interpretation von Kernresonanzspektren und Frau K. Jungk sowie Herrn K. O. Runzheimer für die Durchführung zahlreicher aufwendiger NMR-spektroskopischer Untersuchungen.

Mein Dank gilt ferner Herrn Prof. Dr. A. Mannschreck und Frau N. Pustet, Universität Regensburg, für die freundliche Bestimmung der optischen Reinheit des *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**45**).

Ebenso möchte ich Herrn Dipl.-Ing. Markus Becker, Herrn Dipl.-Ing. Markus Ansorge, Herrn Dipl.-Ing. Tony Goerden und Herrn Dipl.-Ing. Holger Hoffmann für die im Rahmen ihrer Vertiefungspraktika durchgeführten Arbeiten danken, sowie bei all jenen, die im Rahmen eines Praktikums Edukte synthetisierten.

Vorbemerkungen

Die im experimentellen Teil verwendeten Abkürzungen entsprechen den „Richtlinien für Autoren“ von *Eur. J. Org. Chem.* **2004**. Zusätzliche verwendete Abkürzungen sind in einer am Beginn des theoretischen Teils befindlichen Tabelle vermerkt.

Sofern nicht anders angegeben, wurden sämtliche Experimente in einer Reinstickstoffatmosphäre (99,9 %) durchgeführt. Die für Reaktionen verwendeten Lösungsmittel wurden vor der Verwendung nach Standardmethoden gereinigt und getrocknet. Die zur Chromatographie verwendeten Lösungsmittel wurden über eine Vigreux-Kolonne rektifiziert.

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma Macherey-Nagel, Düren, und Aluminiumoxid der Firma ICN Biomedicals, Eschwege, verwendet. Basisches Aluminiumoxid wurde durch die Abkürzung B gekennzeichnet und die Aktivitätsstufen in römischen Ziffern nach Brockmann angegeben. Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigplatten (Aluminiumoxid F₂₅₄ und Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma E. Merck, Darmstadt verwendet.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heiztischmikroskop nach Kofler der Firma Reichert, Wien, mit Originalthermometer gemessen.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Institutes für Organische Chemie der Technischen Universität Darmstadt mit den Geräten Perkin-Elmer CHN A und CHN B durchgeführt.

Zur Aufnahme der Spektren dienten folgende Geräte:

Massenspektren:	Finnigan MAT 311-A/100 MS
IR-Spektren:	Beckman IR 5 A und Perkin-Elmer FT-IR Paragon 1000PC
NMR-Spektren:	Bruker WM 300 und Bruker ARX 300
UV-Spektren:	Beckman DK-2A und Beckman UV 5240

Die logarithmischen, molaren Extinktionskoeffizienten der UV/Vis-Spektren beziehen sich auf die Einheit $1 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Die chemischen Verschiebungen der Kernresonanzspektren beziehen sich auf Tetramethylsilan als internen Standard und werden nach der δ -Skala in ppm angegeben.

Bei breitbandenkoppelten ^{13}C -NMR-Spektren wurde die Zuordnung der Signallagen durch DEPT – Experimente gesichert.

1. Darstellung des 3,7-Dipyrrolidino-*cis*-bicyclo-[3.3.0]octa-2,6-diens (**54**)

20.0 g (144.8 mmol) *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**32**) und 80.0 g Kaliumcarbonat in 280 ml Toluol werden mit 36 ml (31.0 g, 435.9 mmol) frisch destilliertem Pyrrolidin versetzt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Trocknungsmittel abfiltriert und mit 40 ml Toluol nachgewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen i. Vak. werden 30.5 g (86 % d. Th.) des 3,7-Bispyrrolidino-*cis*-bicyclo[3.3.0]octa-2,6-diens (**54**) als gelblicher Feststoff vom Schmelzpunkt 90 – 92 °C (Zersetzung) erhalten, der umgehend weiter verarbeitet oder unter Argon bei – 20 °C aufbewahrt wird. Auf eine Analyse und ein UV-Spektrum wird aufgrund der überaus hohen Luft- und Temperaturempfindlichkeit verzichtet.

$C_{16}H_{24}N_2$ (244.38)

Massenspektrum (EI, 70eV):

m / z (%) =	244 (82) [M^+]
	201 (18)
	174 (42) [$M^+ - N(CH_2)_4$]
	173 (100) [$M^+ - N(CH_2)_4 - H$]
	160 (7)
	148 (22)
	104 (10) [$M^+ - 2 N(CH_2)_4$]
	70 (11) [$N(CH_2)_4$]

300 MHz- 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

δ =	1.83 (m, 8 H, NCH_2CH_2)
	2.70 (m, 2 H, 4,8- H_B)
	2.87 (m, 2 H, 4,8- H_A)
	3.05 (m, 8 H, $N-CH_2$)
	3.40 (m, 2 H, 1-H und 5-H)
	3.91 (d, 2 H, 2-H und 6-H).

2. Darstellung des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33)

35.4 g (144.9 mmol) 3,7-Dipyrrolidino-*cis*-bicyclo-[3.3.0]octa-2,6-dien (**54**) werden in 180 ml Toluol gelöst. Unter Eiskühlung tropft man eine Lösung von 26 ml (24.4 g, 289.8 mmol) Propiolsäuremethylester (**55**) in 25 ml Toluol so zu, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe lässt man 1 h bei Raumtemperatur nachrühren und erhitzt danach 1 h auf 100 – 110 °C. Beim Abkühlen fällt ein dunkelbrauner Feststoff aus. Die Lösung wurde filtriert und der Feststoff mehrmals mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknen i. Vak. erhält man 41.7 g (70 % d. Th.) des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**33**) als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 179 – 180 °C (Lit ³⁶): 177 – 179 °C). Das Filtrat und die etherische Phasen werden i. Vak. eingeengt. Man erhält einen dunklen öligen Rückstand, den man mit 70 ml Diethylether versetzt. Hierbei fällt nochmals ein brauner Niederschlag aus, der nach mehrmaligem Waschen mit Diethylether und Trocknen i. Vak. weitere 5.38 g (9 %) des *cis*-3,8-Bis(methoxy-carbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**33**) liefert. Die gesamte Ausbeute an *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**33**) beträgt 79 % d. Th.

C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₄ (412.54)	Ber. C 69.88	H 7.82	N 6.79
	Gef. C 70.04	H 7.85	N 6.79

UV-Spektrum (CH₂Cl₂):

λ_{\max} = 275 nm, 334

Massenspektrum (EI, 70eV):

m / z (%) =

412 (57)	[M ⁺]
381 (100)	[M ⁺ - OCH ₃]
353 (85)	[M ⁺ - CO ₂ CH ₃]
342 (50)	[M ⁺ - N(CH ₂) ₄]
206 (100)	[M ⁺ /2]

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 1675 cm^{-1} , 1596, 1519, 1482, 1439,

300 MHz- ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):

δ = 1.72 (m, 4 H, N-CH₂-CH₂)
2.09 (m, 4 H, N-CH₂-CH₂′)
2.52 (m, 4 H, 5-H und 10-H)
2.97 (m, 2 H, 5a-H und 10a-H)
3.18 (m, 4 H, N-CH₂)
3.56 (m, 4 H, N-CH₂′)
3.68 (s, 6 H, CO₂-CH₃)
5.41 (dd, J_1 = 10.1 Hz, J_2 = 5.5 Hz, 2 H, 1-H und 6-H)
6.42 (dd, J_1 = 10.1 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 2 H, 2-H und 7-H).

75.40 MHz- ^{13}C -BB-entkoppeltes NMR-Spektrum (CDCl_3):

δ = 25.34 (N-CH₂-CH₂)
37.63 (5-, 10-CH₂)
50.89 (CO₂-CH₃)
52.18 (N-CH₂-CH₂)
56.02 (5a-, 10a-CH)
96.58 (C-3 und C-8)
126.43 (C-1 und C-6)
131.43 (C-2 und C-7)
164.60 (C-4 und C-9)
165.46 (CO₂-CH₃).

3. Darstellung des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**35a**)

3a. Reduktion des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**33**) mit Boran-Dimethylsulfid

Zu einer Suspension von 2.4 g (5.7 mmol) *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**33**) in 50 ml wasserfreiem THF werden unter Argon als Schutzgas und Eiskühlung 1.2 ml (900 mg, 12.0 mmol) Boran-Dimethylsulfid so zugetropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe erhält man eine klare gelbe Lösung. Nach 48 h nachrühren bei Raumtemperatur wird nicht umgesetztes Boran-Dimethylsulfid durch tropfenweise Zugabe von 20 ml Wasser zerstört. Anschließend wird die Lösung mit 100 ml Diethylether versetzt und 2 mal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit n-Hexan / Diethylether (1:1) chromatographiert. Man isoliert die vorlaufende Zone, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Es werden 1.09 g (70 % d. Th.) des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**35a**) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 105 – 106 °C (Lit.³⁶): 102 – 103 °C) erhalten.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274.32)	Ber. C 70.06	H 6.61
	Gef. C 70.14	H 6.70

UV-Spektrum (CH_2Cl_2):

$\lambda_{max} =$ 275 nm sh, 281

Massenspektrum (EI, 70eV):

m / z (%) =	274 (9) [M^+]
	242 (23) [$M^+ - OCH_3$]
	243 (95) [$M^+ - CH_3OH$]
	214 (19) [$M^+ - HCO_2CH_3$]

183 (49) [M^+ - $HCO_2CH_3 - OCH_3$]
155 (100) [M^+ - $HCO_2CH_3 - HO_2CH_3$].

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 1700 cm^{-1} (C=O)

300 MHz- 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

δ = 2.49 (m, 4 H, 5-H und 10-H)
3.50 (m, 2 H, 5a-H und 10a-H)
3.72 (s, 6 H, $CO_2-\underline{CH}_3$)
5.92 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 8-H und 9-H)
7.01 (dd, $J_1 = 4.9$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 2 H, 2-H und 7-H).

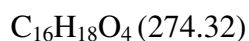
75.40 MHz- ^{13}C -BB-entkoppeltes NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

δ = 31.73 (C-5 und C-10)
38.76 (C-5a und C-10a)
52.21 ($CO_2\underline{CH}_3$)
122.72 (C-4 und C-9)
133.85 (C-3 und C-8)
137.36 (C-1 und C-6)
137.45 (C-2 und C-7)
168.00 ($\underline{CO}_2-\underline{CH}_3$)

3b. Reduktion des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Natriumborhydrid

Zu einer Lösung von 30.9 g (74.9 mmol) *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**33**) in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Argon als Schutzgas und Eiskühlung 14.2 ml (18.9 g, 150.0 mmol) frisch destilliertes Dimethylsulfat zugegeben und anschließend 5.7 g (150 mmol) Natriumborhydrid unter Rühren in kleinen Portionen so eingetragen, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Anschließend wird 48 h bei Raumtemperatur nachgerührt, wobei sich die Reaktionsmischung orange verfärbt. Das

nicht umgesetzte Natriumborhydrid wird durch vorsichtige Zugabe von 200 ml Wasser zerstört. Es werden 400 ml Diethylether zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase 4 mal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden 2 mal mit je 60 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, wobei ein orangefarbenes Öl zurückbleibt. Dieses wird an Kieselgel mit n-Hexan / Diethylether (1:1) chromatographiert. Man isoliert die vorlaufende Zone, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Nach dem Trocknen i. Vak. werden 10.0 g (49 % d. Th.) des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**35a**) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 102 – 103 °C erhalten (Lit.³⁶): 52 % vom Schmelzpunkt 102 – 103 °C).



Ein Vergleich der ermittelten spektroskopischen Daten (UV-Spektrum, Massenspektrum, IR-Spektrum, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum) zeigte keine Abweichungen von den bei Versuch **3a** ermittelten Werten.

4. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit chiralen Shift-Reagenzien

6.0 mg (0.015 mmol) des *cis*-3,8-Bis(methoxy-carbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) werden in 1 ml CDCl₃ gelöst und mit jeweils 0.5 ml 0.03 M Lösung chiraler Shift-Reagenz umgesetzt. Nach jeder Zugabe wird ein ¹H-NMR-Spektrum der Probe aufgenommen und die Signale der Methyl-Protonen verglichen.

4a. Umsetzung des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Europium-tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (57a)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.68 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	3.75 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.74 (s, CO ₂ -CH ₃ [*])
2. Zugabe:	δ =	3.76 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.74 (s, CO ₂ -CH ₃ [*])

4b. Umsetzung des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Europium-tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (57b)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.69 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	3.83 (s (br), CO ₂ -CH ₃)
2. Zugabe:	δ =	3.97 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.91 (s, CO ₂ -CH ₃ [*])

4c. Umsetzung des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Praseodymium-tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (58a)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.68 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	3.60 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.59 (s, CO ₂ -CH ₃ [*])
2. Zugabe:	δ =	3.56 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.54 (s, CO ₂ -CH ₃ [*])

4d. Umsetzung des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Praseodymium-tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (58b)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.69 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	3.52 (s (br), CO ₂ -CH ₃)
2. Zugabe:	δ =	3.53 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.50 (s, CO ₂ -CH ₃ [*])
	(Überlappende Signale)	

4e. Umsetzung des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Ytterbium-tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (59a)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.68 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	3.95 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.94 (s, CO ₂ -CH ₃ [*])
2. Zugabe:	δ =	4.26 (s (br), CO ₂ -CH ₃)

4f. Umsetzung des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Ytterbium-tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (59b)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.68 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	3.86 (s (br), CO ₂ -CH ₃)
2. Zugabe:	δ =	3.99 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.96 (s, CO ₂ -CH ₃ [*])
	(Überlappende Signale)	

4g. Umsetzung des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (33) mit Europium-tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (57a) und Ytterbium-tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (59a)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.69 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe (59a):	δ =	3.75 (s, CO ₂ -CH ₃)
2. Zugabe (57a):	δ =	3.81 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.80 (s, CO ₂ -CH ₃ [*])

5. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit chiralen Shift-Reagenzien

5 mg (0.018 mmol) des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) werden in 1 ml CDCl₃ gelöst und mit jeweils 0.02 M Lösung chiraler Shift Reagenz umgesetzt. Nach jeder Zugabe wird ein ¹H-NMR-Spektrum der Probe aufgenommen und die Signale der Methyl-Protonen verglichen.

5a. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Europium-tris[3-(trifluoromethylhydroxy-methylen)-(+)-camphorat] (57a)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.77 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	3.75 (s, CO ₂ -CH ₃)
2. Zugabe:	δ =	3.75 (s, CO ₂ -CH ₃)
3. Zugabe:	δ =	3.77 (s, CO ₂ -CH ₃)
4. Zugabe:	δ =	3.81 (s, CO ₂ -CH ₃)
5. Zugabe:	δ =	3.853 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.847 (s, CO ₂ -CH ₃ *)
	(Überlappende Signale)	
6. Zugabe:	δ =	3.89 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.88 (s, CO ₂ -CH ₃ *)
	(Überlappende Signale)	
7. Zugabe:	δ =	3.93 (s, CO ₂ -CH ₃)

5b. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Europium-tris[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-(+)-camphorat] (57b)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.76 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	3.76 (s, CO ₂ -CH ₃)
2. Zugabe:	δ =	3.75 (s, CO ₂ -CH ₃)
3. Zugabe:	δ =	3.67 (s (br), CO ₂ -CH ₃)
4. Zugabe:	δ =	3.56 (s (br), CO ₂ -CH ₃)
5. Zugabe:	δ =	3.46 (s (br), CO ₂ -CH ₃)

5c. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Praseodymium-tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (58a)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.77 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	3.67 (s, CO ₂ -CH ₃)
2. Zugabe:	δ =	3.62 (s, CO ₂ -CH ₃)
3. Zugabe:	δ =	3.57 (s, CO ₂ -CH ₃)
4. Zugabe:	δ =	3.54 (s, CO ₂ -CH ₃)
5. Zugabe:	δ =	3.50 (s, CO ₂ -CH ₃)
6. Zugabe:	δ =	3.46 (s (br), CO ₂ -CH ₃)

5d. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Praseodymium-tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (58b)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.77 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	3.65 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.64 (s, CO ₂ -CH* ₃)
2. Zugabe:	δ =	3.63 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.62 (s, CO ₂ -CH* ₃)

5e. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Ytterbium-tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] (59a)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.78 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	3.95 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.94 (s, CO ₂ -CH* ₃)
2. Zugabe:	δ =	3.96 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.95 (s, CO ₂ -CH* ₃)
		(Überlappende Signale)

5f. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Ytterbium-tris[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-(+)-camphorat] (59b)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.77 (s, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	3.97 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	3.96 (s, CO ₂ -CH ₃ *)
2. Zugabe:	δ =	4.03 (s, CO ₂ -CH ₃)
	δ =	4.01 (s, CO ₂ -CH ₃ *)

6. Darstellung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44)

5.0 g (18.2 mmol) *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**35a**) in 130 ml Ethanol werden mit einer Lösung von 5.2 g (130.0 mmol) Natriumhydroxid in 70 ml Wasser versetzt und 1 h auf 40 – 45 °C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 70 ml 2N Salzsäure umgesetzt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Umkristallisieren aus Methanol liefert 4.3 - 4.5 g (96 - 100 % d. Th.) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 320 °C (Zersetzung).

C ₁₄ H ₁₄ O ₄ (246.26)	Ber. C 68.28	H 5.73
	Gef. C 68.45	H 5.74

Massenspektrum (EI, 70eV):

m / z (%) =	246 (14) [M ⁺]
	228 (64) [M ⁺ - H ₂ O]
	201 (22) [M ⁺ - CO ₂ H]
	200 (20) [M ⁺ - HCO ₂ H]

183 (36) [$M^+ - CO_2H - H_2O$]

155 (100) [$M^+ - HCO_2H - CO_2H$]

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 1660 cm^{-1} , 1590, 1435, 1410, 1270.

300 MHz- 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

δ = 2.45 (m, 4 H, 5-H und 10-H)
3.35 (m, 2 H, 5a-H und 10a-H)
5.96 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 8-H und 9-H)
6.93 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 2 H, 2-H und 7-H)
12.40 (s, 2 H, COOH).

75.40 MHz- ^{13}C -BB-entkoppeltes NMR-Spektrum ($[D_6]DMSO$):

δ = 31.0 (C-5 und C-10)
37.8 (C-5a und C-10a)
122.3 (C-4 und C-9)
132.3 (C-3 und C-8)
136.8 (C-2 und C-7)
137.6 (C-1 und C-6)
168.1 (COOH).

7. Versuche zur Racematspaltung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**44**) mit optisch aktiven Basen

7a. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**44**) mit (-)-1-Phenylethylamin (**61**)

492.5 mg (2.0 mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 0.51 ml (485.0 mg, 4.0 mmol) (-)-1-Phenylethylamin (**61**) in 12 ml Methanol versetzt. Man erhitzt die Reaktionsmischung für 1,5 h auf 40 – 50 °C und rührt 14 h bei Raumtemperatur nach.

Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wobei 955 mg (98 % d. Th.) eines festen kristallinen Rückstands erhalten wurden. Versuche, diesen Rückstand aus verschiedenen Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen (Aceton, Methanol, Chloroform / n-Hexan, Dichlormethan / n-Hexan, Essigester / n-Hexan, Chloroform / n-Pentan) fraktioniert zu kristallisieren, misslangen. Die isolierten Kristalle wurden mit 2N Salzsäure umgesetzt und lieferten lediglich racemisches *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) in 95 – 98 % Ausbeuten.

7b. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44**) mit Cinchonin (**62**)**

492.5 mg (2mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) wurden in 50 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 1.20 g (4.0 mmol) (+)-Cinchonin (**62**) in 50 ml Chloroform versetzt. Man erhitzte für 1,5 h auf 40 –50 °C und ließ anschließend die Reaktionsmischung noch 14 h bei Raumtemperatur nachrühren. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und man isolierte 1.60 g (95 % d. Th.) des Cinchonin-Salzes der Dicarbonsäure **44** als farblosen Feststoff, der oberhalb 380 °C schmolz. Eine fraktionierende Kristallisation des Salzes aus verschiedenen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen (Chloroform / n-Hexan, Dichlormethan / n-Hexan, Essigester / n-Hexan, Chloroform / n-Pentan) führte nicht zu dem gewünschten Erfolg. Die isolierten Kristalle wurden mit 2N Salzsäure umgesetzt und lieferten lediglich racemisches *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) in 85 – 95 % Ausbeuten.

7c. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44**) mit Chinin (**63**)**

1.0 g (4.1 mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) gelöst in 100 ml Ethanol wurden mit 2.66 g (8.2 mmol) Chinin (**63**) versetzt. Man erhitzte 3 h zum Sieden und ließ auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurden 3.56 g (97 % d. Th.) hellbraune Kristalle erhalten, die oberhalb 380 °C schmolzen. Diese wurden in verschiedenen Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen aufgenommen (Aceton, Methanol, Aceton / n-Hexan, Dichlormethan / n-Hexan,

Essigester / n-Hexan, Aceton / n-Pentan). Durch anschließende fraktionierende Kristallisation wurden Kristalle erhalten, die jedoch bei der Umsetzung mit 2N Salzsäure lediglich racemisches *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) in 90 – 95 % Ausbeuten lieferten.

7d. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44**) mit Ephedrin (**64**)**

1.0 g (4.1 mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) wurden in 200 ml Chloroform und 40 ml Methanol gelöst und mit 1.3 g (8.2 mmol) Ephedrin (**64**) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man 2.2 g (96 % d. Th.) Ephedrin-Salz als farblose Kristalle, die oberhalb 380 °C schmolzen. Diese sind in Wasser nach schwachem Erwärmen gut löslich. Versuche, aus Wasser oder Lösungsmittelgemischen durch fraktionierende Kristallisation die diastereomeren Salze zu trennen, führten nicht zu dem gewünschten Erfolg. Die isolierten Kristalle wurden mit 2N Salzsäure umgesetzt und lieferten lediglich racemisches *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) in 85 – 95 % Ausbeuten.

8. Optische Anreicherung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44**)**

7.34 g (17.0 mmol) Brucin (**65**) werden in 100 ml destilliertem Wasser suspendiert, auf 90 °C erhitzt und mit einer Suspension von 2.1 g (8.5 mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) in 40 ml destilliertem Wasser versetzt. Nach 1 h Rühren bei 90 °C wird die heiße Suspension abfiltriert. Das Filtrat wird auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend bei 5 °C 12 h aufbewahrt. Das ausfallende Salz wird abfiltriert und man erhält 286 mg (3 % d. Th.) des Brucin-Salzes der *cis*-5,5a-10,10a-Tetrahydroheptalen-1,6-dicarbonsäure (**44**) als feine, farblose Nadeln mit einem Schmelzpunkt höher als 340 °C und $[\alpha]_{589}^{20} = -95.66$ ($c = 0.44$, DMF).

Das Salz wird in 50 ml destilliertes Wasser suspendiert und mit 5 ml 2N Schwefelsäure umgesetzt, wobei sich ein mikrokristalliner Niederschlag bildet. Nach Abfiltrieren und Trocknen i. Vak. erhält man 68 mg (3 % d. Th.) (+) – *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) als farbloses Pulver.

C₁₄H₁₄O₄ (246.26)

$[\alpha]_{589}^{20} = +36.6$ (c = 0.3, CH₃OH)

Ein Vergleich der ermittelten spektroskopischen Daten (Massenspektrum, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum) zeigte keine Abweichungen von den bei Versuch 6 erhaltenen Werten für das *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**).

Das Filtrat wird ebenfalls mit 5 ml 2N Schwefelsäure umgesetzt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Nach Abfiltrieren und Trocknen i. Vak. erhält man 45 mg (2 % d. Th.) des (-) – *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**44**) als farbloses Pulver.

C₁₄H₁₄O₄ (246.26)

$[\alpha]_{589}^{20} = -35.0$ (c = 0.2, CH₃OH)

Ein Vergleich der ermittelten spektroskopischen Daten (Massenspektrum, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum) zeigte keine Abweichungen von den bei Versuch 6 erhaltenen Werten für das *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**).

Das zuerst abfiltrierte Gemisch des Brucin-Salzes der Dicarbonsäure **44** wird mit 100 ml 2N Salzsäure versetzt und 2 h unter Rückfluß und anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 1.7 g (81 %) racemisches *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) zurückgewonnen.

9. Umsetzung des (+) - *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit Methanol

50 mg (0.2 mmol) (+) - *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) ($[\alpha]_{589}^{20} = +36.6$ ($c = 0.3$, CH₃OH)) werden in 10 ml Methanol gelöst und unter Rühren und Schutzgasatmosphäre mit 1 ml 2N Schwefelsäure versetzt. Nach beendeter Zugabe lässt man 2 h unter Rückfluß und 12 h bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Reaktionsmischung unter Eiskühlung mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung umgesetzt und 4 mal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Man erhält 53 mg (97 % d. Th.) (+) - *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**35a**) vom Schmelzpunkt 102 – 103 °C (Lit.³⁶): 102 – 103 °C).

C₁₆H₁₈O₄ (274.32)

($[\alpha]_{589}^{20} = +34$ ($c = 0.33$, CHCl₃))

Ein Vergleich der ermittelten spektroskopischen Daten (Massenspektrum, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum) zeigte keine Abweichungen von den bei Versuch 3 erhaltenen Werten für das *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**35a**).

9a. Umsetzung des (+) - *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (35a) mit Ytterbium-tris[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-(+)-camphorat] (59b)

5.0 mg (0.02 mmol) des (+) - *cis*-1,6-Bis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**35a**) werden in 1 ml CDCl₃ gelöst und mit jeweils 0.02 M Lösung Ytterbium-tris[3-(heptafluoropropyl-hydroxymethylen)-(+)-camphorat] (**59b**) umgesetzt. Nach jeder Zugabe wird ein ¹H-NMR-Spektrum der Probe aufgenommen und die Signale der Methyl-Protonen verglichen.

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

Edukt:	δ =	3.67 (s, 6 H, CO ₂ -CH ₃)
1. Zugabe:	δ =	4.15 (s, (-)-CO ₂ -CH ₃)
	δ =	4.10 (s, (+)-CO ₂ -CH ₃ [*])
2. Zugabe:	δ =	4.51 (s, (-)-CO ₂ -CH ₃)
	δ =	4.44 (s, (+)-CO ₂ -CH ₃ [*])

Verhältnis der Integralen: (+) – **35a**/(-) – **35a** = 1.4 / 1

Enantiomerenüberschuss: ee = 16.6 %

10. Versuche zur Synthese des *cis*-1,6-Bis-(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen-Dibrucin-Salzes

10a. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**44**) mit Brucin (**65**) in Methanol

5.2 g (13 mmol) Brucin (**65**) werden in 20 ml siedendem Methanol gelöst und mit einer Lösung von 1.5 g (6.1 mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) in 110 ml Methanol versetzt. Nach beendeter Zugabe wird eine weitere Stunde unter Rückfluß gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Nach 12 h werden die gebildeten Kristalle abfiltriert. Man erhält 3.11 g farblose Kristalle ($[\alpha]_{589}^{20} = -78$ (c = 0.54, DMF)), die oberhalb 340 °C schmelzen.

Das Filtrat wird i. Vak. eingeeengt und liefert 3.61 g braune Kristalle ($[\alpha]_{589}^{20} = -74.5$ (c = 0.55, DMF)) mit einem Schmelzpunkt höher als 340 °C.

Die Kristalle werden wie folgt aufgearbeitet: man setzt sie mit 50 ml 1N Natriumhydroxid um, rührt anschließend 2 h bei Raumtemperatur und filtriert das ausgefallene Brucin (**65**) ab. Das so entstandene Filtrat wird mit 10 ml konz. Salzsäure umgesetzt, wobei das *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) ausfällt.

Die zuerst filtrierten Kristalle ($[\alpha]_{589}^{20} = -78$ ($c = 0.54$, DMF)) liefern nach Filtration und Trocknen 0.65 g (43 % d. Th.) (+)-1,6-Dicarbonsäure **44** ($[\alpha]_{589}^{20} = +2.1$ ($c = 0.85$, DMF)).

Die aus dem Filtrat isolierten Kristalle ($[\alpha]_{589}^{20} = -74.5$ ($c = 0.55$, DMF)) liefern 0.71 g (48 % d. Th.) (-)-1,6-Dicarbonsäure **44** ($[\alpha]_{589}^{20} = -1.6$ ($c = 0.7$, DMF)).

10b. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44**) mit Brucin (**65**) in Aceton**

7.9 g (20mmol) Brucin (**65**) werden in 200ml siedendem Aceton gelöst und mit 2.46 g (10mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) umgesetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 1 h unter Rückfluß gerührt, danach auf Raumtemperatur gekühlt und 12 h bei 0 - 5 °C gelagert. Man erhält 4.96 g eines farblosen Feststoffs ($[\alpha]_{589}^{20} = -77$ ($c = 0.45$, DMF)) vom Schmelzpunkt höher als 340 °C, der nach Umsetzung mit 10 ml 2N Salzsäure und anschließendem Filtrieren und Trocknen i. Vak. 2.4 g (98 %) racemisches *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) liefert.

11. Darstellung des *cis*-1,6-Bis(2-propoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (69**)**

1.23 g (5.0 mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) werden in 30 ml siedendem 2-Propanol gelöst und mit 1 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 12 h Rühren unter Rückfluß wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und mit 10 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Anschließend wird 3 mal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der braun-gelbe Rückstand wird in 10 ml heißem Methanol aufgenommen, wobei nach Abkühlen auf Raumtemperatur 1.56 g (95 % d. Th.) *cis*-1,6-Bis(2-propoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**69**) als blassgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 119 - 120 °C erhalten werden.

$C_{20}H_{26}O_4$ (330.42)	Ber. C 72.70	H 7.93
	Gef. C 72.64	H 7.90

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) =	330 (21) $[M^+]$
	271 (25) $[M^+ - OCH(CH_3)_2]$
	270 (81) $[M^+ - HOCH(CH_3)_2]$
	287 (3) $[M^+ - CH(CH_3)_2]$
	229 (19) $[M^+ - HOCH(CH_3)_2 - CH(CH_3)_2]$
	228 (100) $[M^+ - HOCH(CH_3)_2 - H_2C(CH_3)_2]$
	210 (16) $[M^+ - HOCH(CH_3)_2]$
	200 (24) $[M^+ - CO_2CH(CH_3)_2 - CH(CH_3)_2]$
	155 (72) $[M^+ - 2CO_2CH(CH_3)_2 - H]$.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ =	1680 cm^{-1}
-----------------	----------------

300 MHz- 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

δ =	1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H, $CH_3HC \underline{CH}_3^*$)
	1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H, $\underline{CH}_3HC CH_3$)
	2.39 (m, 4 H, 5-H und 10-H)
	3.50 (m, 2 H, 5a-H und 10a-H)
	4.97 (septet, $J = 6.2$ Hz, 2 H, $\underline{HC}(CH_3)_2$)
	5.92 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 8-H und 9-H)
	6.92 (m, 2 H, 2-H und 7-H).

75.40 MHz- ^{13}C -BB-entkoppeltes NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

δ =	22.02 ($CH(CH_3)_2$)
	31.70 (C-5 und C-10)
	38.49 (C-5a und C-10a)
	68.26 ($CO_2\underline{CH}$)
	122.57 (C-4 und C-9)
	133.10 (C-3 und C-8)
	137.12 (C-2 und C-7)

137.86 (C-1 und C-6)

166.95 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$).

12. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit (-)-Menthol (68)

12a. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit (-)-Menthol (68) ohne Lösungsmittel

Zu 3.13 g (20 mmol) (-)-Menthol (**68**) werden bei 45 °C unter Rühren 2.46 (10.0 mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) gegeben. Die so entstandene Suspension wird mit 1 ml konz. Schwefelsäure versetzt, wobei sich die Suspension dunkel färbt. Nach 2 h Erhitzen bei 50 °C wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 10 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung versetzt und anschließend mit 3 mal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ölige, braune Rückstand wird an Kieselgel mit n-Hexan / Diethylether (1 : 1) chromatographiert und liefert 2 braune Zonen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. werden aus diesen Zonen jeweils nur uneinheitliche, zähe Öle erhalten, deren ^1H -NMR-Spektren keinerlei Hinweise auf das Vorliegen definierter organischer Verbindungen liefern.

12b. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (44) mit (-)-Menthol (68) in Chloroform

2.34 g (15 mmol) (-)-Menthol (**68**) werden in 100 ml Chloroform gelöst und mit 1.24 g (5.0 mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) versetzt. Nach Zugabe von 0.5 ml konz. Schwefelsäure wird die Reaktionsmischung 12 h unter Rückfluß gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit 10 ml 2N Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die wässrige Phase wird 2 mal mit je 20 ml Chloroform extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhielt 3.20 g braunes Öl, dessen ^1H -NMR-Spektrum keinerlei Hinweise auf definierte organische Substanzen liefert.

13. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**44**) mit Phosphortrichlorid

340 mg (1.38 mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) werden mit 5 ml (7.85 g, 57.2 mmol) Phosphortrichlorid umgesetzt und 2 h bei 70 °C erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Phosphortrichlorid abdestilliert und der braune Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen. Die dabei entstandenen Kristalle werden abfiltriert und i. Vak. getrocknet. Man isoliert 76.5 mg (19 % d. Th.) *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**71**) als hellgelbe, unbeständige Kristalle vom Schmelzpunkt 143 – 145 °C (Zersetzung). Auf eine Elementaranalyse und ein UV-Spektrum wurde aufgrund der hohen Luftempfindlichkeit verzichtet.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2$ (283.15)

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) =	283(12) [M^+]
	220 (25) [$\text{M}^+ - \text{COCl}$]
	157(100) [$\text{M}^+ - 2\text{COCl}$]
	63 (8) [COCl^+].

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 1771 cm^{-1} , 1638, 1472, 1451, 1172, 851.

300 MHz- ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]$ DMSO):

δ =	2.39 (m, 4 H, 5-H und 10-H)
	3.27 (m, 2 H, 5a-H und 10a-H)
	6.03 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 8-H und 9-H)
	7.06 (m, 2 H, 2-H und 7-H).

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CD₂Cl₂):

δ =	2.49 (m, 4 H, 5-H und 10-H)
	3.42 (m, 2 H, 5a-H und 10a-H)
	6.07 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 8-H und 9-H)
	7.37 (d, J = 7,7 Hz, 2 H, 2-H und 7-H)

14. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**44**) mit Phosphorpentachlorid

Zu einer Lösung von 0.5 g (2.0 mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) in 20 ml wasserfreiem Chloroform werden 1.1 g (5.35 mmol) Phosphorpentachlorid gegeben. Nach beendeter Zugabe wird zunächst 1 h gerührt und anschließend 1 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit 10 ml Eiswasser hydrolisiert und mit 50 ml Chloroform verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen und anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. resultiert ein braunes Öl, dessen ¹H-NMR-Spektrum keinerlei Hinweise auf das Vorliegen definierter organischer Verbindungen liefert.

15. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**44**) mit Thionylchlorid

2.0 g (8.1 mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) werden mit 25 ml (41.0 g, 345.0 mmol) frisch destilliertem Thionylchlorid versetzt und unter Rühren 3 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird der Überschuss an Thionylchlorid abdestilliert und der erhaltene Feststoff i. Vak. getrocknet. Es werden 2.2 - 2.3 g (96 – 99 % d. Th.) *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**71**) als hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 143 – 145 °C (Zersetzung) erhalten.

Die spektroskopischen Daten waren mit denen der in Versuch **13** isolierten Verbindung identisch.

16. Umsetzung des *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (71) mit Natrium-2-propanolat

Eine Lösung von 240 mg (3.0 mmol) Natrium-2-propanolat in 10 ml 2-Propanol wird mit 400 mg (1.4 mmol) *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**71**) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur, danach 1 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das erhaltene braune Öl aus Methanol umkristallisiert und liefert 415 mg (90 % d. Th.) *cis*-1,6-Bis(2-propoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**69**) als hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 119 – 120 °C, deren spektroskopischen Daten mit denen vom Versuch **11** übereinstimmen.

17. Umsetzung von *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (71) mit 2-Propanol in Pyridin

30 ml absolutes Pyridin werden mit 10 ml (7.8 g, 130 mmol) 2-Propanol und 1.4 g (5 mmol) *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**71**) versetzt. Unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit wird 30 min auf 70 °C erwärmt und anschließend 16 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 50 g Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abfiltriert und 2 mal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Man trocknet i. Vak. und chromatographiert an Kieselgel mit Diethylether / n-Hexan (1:1). Die vorlaufende Fraktion liefert nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. 0.7 g (42 % d. Th.) *cis*-1,6-Bis(2-propoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**69**) als hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 117 – 119 °C.

18. Umsetzung von *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**71**) mit Natrium-(-)-mentholat

Darstellung des Natrium-(-)-mentholats

1.0 g (43 mmol) Natrium werden zu einer Lösung von 5.0 g (32 mmol) (-)-Menthol (**68**) in 45 ml Toluol gegeben und 36 h zum Sieden erhitzt. Es wird von nicht umgesetztem Natrium abdekantiert und die erhaltene Natrium-(-)-mentholat-Lösung in Toluol direkt weiterverwendet.

Zu einer Lösung von 2.3 g (8.1 mmol) *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**71**) in 50 ml Toluol wird eine Lösung von 5.7 g (32 mmol) Natrium-(-)-mentholat in 45 ml Toluol gegeben und 3 d bei 80 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das verbleibende Öl wird an Kieselgel mit Diethylether / n-Hexan (1:1) chromatographiert. Die vorlaufende Fraktion liefert nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. 0.8 g (19 % d. Th.) eines hellgelben, rasch erstarrenden Öls. Aufgrund der schlechten Löslichkeit konnten keine NMR-Spektren aufgenommen werden.

$C_{34}H_{50}O_4$ (522.77)

Massenspektrum (FD, 0-12 mA):

m/z (%) =	524 (19)
	523 (28) $[M+H]^+$
	522 (100) $[M^+]$
	354 (2)
	237 (5)
	139 (3)
	78 (27) $[C_6H_6^+]$.

19. Umsetzung von *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (71) mit (-)-Menthol (68) in Pyridin

2.3 g (8.1 mmol) *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5, 5a,10, 10a-tetrahydroheptalen (71) werden in 50 ml absolutem Pyridin gelöst, mit 3.8 g (24 mmol) (-)-Menthol (68) sowie 30 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkelbraune Reaktionsmischung wird auf 50 ml Eiswasser gegossen und 4 mal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das so erhaltene schwarze Öl wird an Kieselgel mit Diethylether / n-Hexan (1:1) chromatographiert. Aus der vorlaufenden Fraktion wird nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. eine äußerst viskose, hellgelbe Masse erhalten, die schnell erstarrt und aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit nicht weiter untersucht werden konnte.

20. Versuch zur Darstellung des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-bis(1-methoxycarbonylpyrrolidino)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (83)

20a. Darstellung des L-Methylprolinats (75)¹¹⁵⁾

33.08 g (287.4 mmol) L-Prolin werden in 200 ml wasserfreiem Methanol suspendiert, auf – 5 °C abgekühlt und mit 30 ml (49.2 g, 413.2 mmol) Thionylchlorid so versetzt, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 0 °C nicht übersteigt. Anschließend wird 3 h bei Raumtemperatur und 2 h zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert und der gelbe, ölige Rückstand in 150 ml wasserfreiem Methanol aufgenommen. Man entfernt i. Vak das Lösemittel und lässt das so erhaltene farblose Öl 24 h bei 0 °C, wobei eine kompakte Kristallmasse entsteht. Diese wird zerkleinert, in 100 ml wasserfreiem Diethylether suspendiert und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren und Trocknen i. Vak. werden 46.4 g (97 % d. Th.) L-Methylprolinat-Hydrochlorid als blassgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 69 – 70 °C (Lit.¹¹⁵⁾: 99 % vom Schmelzpunkt 71 °C) erhalten.

$[\alpha]_{589}^{20} = -32.3 (c = 2.66, \text{Methanol})$ (Lit.¹¹⁵): $[\alpha]_{589}^{20} = -32.6 \pm 0.5 (c = 2.10, \text{Methanol})$

100 ml wässrige 50 % Kaliumcarbonat-Lösung werden auf 0 °C gekühlt und mit 24.8 g (153 mmol) L-Methylprolinat-Hydrochlorid versetzt. Nach 15 min trennt sich das L-Methylprolinat (**75**) als hellgelbes Öl, dass 3 mal mit je 200 ml Diethylether extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak bei 10 °C entfernt. Es werden 17.8 g (90 % d. Th., Lit.¹¹⁵): 93 – 98 %) L-Methylprolinat (**75**) als farbloses, flüchtiges Öl erhalten, das sofort weiter umgesetzt wird.

20b. Umsetzung des *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dions (32**) mit L-Methylprolinat (**75**) in Toluol**

5.88 g (42.6 mmol) *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**32**) und 25.00 g Kaliumcarbonat in 80 ml Toluol werden mit 17.8 g (138.0 mmol) frisch hergestelltem L-Methylprolinat (**75**) versetzt. Man lässt 3 h bei Raumtemperatur rühren und filtriert die Lösung anschließend ab. Das Filtrat wird mit 30 ml Toluol gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhält 13.70 g eines gelblichen Öls, das umgehend in 50 ml Toluol gelöst und auf 0 – 5 °C gekühlt wird. Dazu wird eine Lösung von 6.45 g (7 ml, 76.7 mmol) Propiolsäuremethylester (**55**) in 10 ml Toluol so zugetropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe lässt man noch 1 h nachrühren und erhitzt danach nochmals eine Stunde auf 100 – 110 °C.

Beim Abkühlen fällt ein heller Feststoff aus, der abfiltriert, mit 20 ml Toluol gewaschen und i. Vak. getrocknet wird. Es werden 1.76 g (30 %) Edukt **32** zurückgewonnen als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 83 – 84 °C.

Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Essigsäureethylester adsorptiv filtriert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das so entstandene gelbe Öl mit 50 ml Diethylether versetzt. Hierbei fällt ein gelber Niederschlag aus, der abfiltriert wird. Nach mehrmaligem Waschen mit Diethylether und Trocknen i. Vak. erhält man 1.36 g (7.4 mmol, 17 % d. Th.) 1-(2-Methoxycarbonyl-vinyl)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidin (**84**) als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 101 – 102 °C (Zersetzung).

$C_{10}H_{15}NO_4$ (213.23)	Ber. C 56.33	H 7.09	N 6.57
	Gef. C 56.04	H 7.15	N 6.79

UV-Spektrum (CH_2Cl_2):

$\lambda_{\max} =$ 279 nm, 356

Massenspektrum (EI, 70eV):

m / z (%) =

- 213 (13) [M^+]
- 182 (12) [$M^+ - O-CH_2$]
- 155 (9) [$M^+ - HCON(CH_3)_2$]
- 154 (100)
- 122 (15) [$M^+ - CO_2CH_3 - OCH_3$]
- 95 (7) [$M^+ - CO_2CH_3 - OCH_3 - C_2H_3$]

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu} =$ 2952 cm^{-1} , 1738, 1692, 1613

300 MHz- 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

$\delta =$

- 2.03 (m, 2 H, 3-H)
- 2.15 (m, 2 H, 4-H)
- 2.58 (m, 2 H, 5-H)
- 3.05 (m, 1 H, 2-H)
- 3.65 (s, 3 H, CO_2CH_3)
- 3.74 (s, 3 H, CO_2CH_3)
- 4.55 (d, br. J = 12.5, 1 H, N-CH=CH-) CH
- 7.58 (d, J = 13.1, 1 H, N-CH=CH-) CH

21. Umsetzung des *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dions (**32**) mit L-Methylprolinat (**75**) in Benzol

3.24 g (23.5 mmol) *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**32**) und 20 mg p-Toluolsulfonsäure in 50 ml Benzol werden in einem mit Wasserabscheider und Rückflusskühler versehenen 100-ml-Dreihalskolben mit 9.1 g (70.5 mmol) frisch hergestelltem L-Methylprolinat (**75**) versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur, erhitzt man das Reaktionsgemisch solange zum Sieden, bis keine weitere Wasserbildung zu beobachten ist (ca. 2 h). Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der ölige, braune Rückstand wird in 50 ml Toluol aufgenommen und auf 0 – 5 °C gekühlt. Dazu wird eine Lösung von 4.21 g (4.5 ml, 49.5 mmol) Propiolsäuremethylester (**55**) in 10 ml Toluol so zugetropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe lässt man noch 1 h nachrühren und erhitzt danach nochmals eine Stunde auf 100 – 110 °C. Aus dem nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhaltenen braunen Öl lässt sich kein definiertes Produkt isolieren.

22. Darstellung des *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**45**) aus *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) und Tetrakis(dimethylamino)titan

Zur Darstellung des Tetrakis(dimethylamino)titan werden unter Inertgasatmosphäre 0.88 ml (760 mg, 8.0 mmol) Titantetrachlorid auf – 70 °C gekühlt und langsam 40 ml Dimethylamin einkondensiert. Die grüne Suspension wird langsam auf – 10 °C erwärmt und in die nun braune Reaktionsmischung werden 985 mg (4.0 mmol) *cis*-1,6-Bis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**44**) eingetragen. Nach 24 h bei 20 °C wird mit 40 ml Wasser versetzt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Es wird mit 2N Salzsäure angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird 2 mal mit je 100 ml Diethylether extrahiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Man destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und chromatographiert den Rückstand an Al₂O₃ neutral mit Diethylether / Methanol (14:1). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 948 mg (79 % d. Th.) des *cis*-1,6-Bis(*N,N*-

dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**45**) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 118 – 119 °C (Lit.⁸⁷⁾; 62 – 70 % vom Schmelzpunkt 116 – 117 °C).

C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ (300.40)	Ber. C 71.97	H 8.05	N 9.33
	Gef. C 71.90	H 7.99	N 9.28

UV-Spektrum (CH₂Cl₂):

λ_{\max} (lg ϵ) = 264 nm (4.15)

Massenspektrum (EI, 70eV):

m / z (%) = 300 (20) [M⁺]
 255 (19) [M⁺ - HN(CH₃)₂]
 227 (50) [M⁺ - HCON(CH₃)₂]
 73 (100) [HCON(CH₃)₂]

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 2.56 (m, 4 H, 5-H und 10-H)
 2.94 (s, 12 H, N-CH₃)
 2.95 (t, 2 H, 5a-H und 10a-H)
 5.71 (m, 6 H, 2-H, 3-H, 4-H, 7-H, 8-H und 9-H)

75.40 MHz-¹³C-BB-entkoppeltes NMR-Spektrum ([D₆]DMSO):

δ = 27.3 (C-5 und C-10)
 34.7 (br, N-CH₃)
 39.3 (br, N-CH₃)
 42.3 (C-5a und C-10a)
 121.3 (C-3 und C-8)
 122.7 (C-2 und C-7)
 131.3 (C-4 und C-9)
 173.3 (C=O).

23. Darstellung des *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (45) aus *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (71) und Dimethylamin

Zu einer eisgekühlten Suspension von 1.34 g (4.73 mmol) *cis*-1,6-Bis(chlorcarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**71**) in 20 ml Dichlormethan werden 2.35 ml (20.8 mmol) einer 40 % wässrigen Dimethylaminlösung so zugetropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 5 °C nicht übersteigt. Man lässt 2 h bei Raumtemperatur nachrühren, wobei die Reaktionsmischung orangefarbig wird. Die organische Phase wird mit 2N Salzsäure und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand an Al₂O₃ neutral mit Diethylether / Methanol (14:1) chromatographiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 1.18 g (83 % d. Th.) des *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**45**) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 117 – 118 °C (Lit.⁸⁷): Schmelzpunkt 116 – 117 °C).

C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ (300.40)	Ber. C 71.97	H 8.05	N 9.33
	Gef. C 71.94	H 8.15	N 9.40

Ein Vergleich der ermittelten spektroskopischen Daten (UV-Spektrum, Massenspektrum, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum) zeigte keine Abweichungen von den bei Versuch **22** erhaltenen Werten.

24. Chromatographische Racematspaltung des *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**45**)

100 mg (0.33 mmol) des *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**45**) werden an mikrokristalline Triacetylcellulose mit 96 % Ethanol bei einer Fließgeschwindigkeit von 9 ml/h chromatographiert (Säule: 28 mm x 400 mm). Das *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**45**) wird mit Hilfe eines UV-Detektors (beobachtete Wellenlänge: 270 nm) und eines Polarimeters (beobachtete Wellenlänge 589 nm) analysiert. Man sammelt 12 Fraktionen à 20 ml und vereinigt jeweils die fünf Fraktionen mit den höchsten negativen bzw. positiven Drehwerten. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 42 mg (42 %) (-)-**45** mit 82 % ee und 54 mg (54 %) (+)-**45** mit 82 % ee. Die optische Reinheit der beiden Fraktionen wurde von Mannschreck *et al*⁹⁰⁾ mittels analytischer HPLC bestimmt⁹¹⁾.

25. Thermische Isomerisierung des optisch aktiven *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**45**)

25a. Thermische Isomerisierung des (-)-*cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**45**)

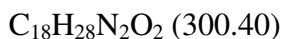
40 mg (0.13 mmol) (-)-*cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**45**) ($[\alpha]_{589}^{20} = -70$, $c = 0.6$, Ethanol) werden in 10 ml Toluol gelöst und auf 80 °C erhitzt, wobei der Reaktionsverlauf anhand analytischer Dünnschichtchromatographie verfolgt wird. Da nach 2 h keine weitere Veränderung des Isomerengemisches **45** / **46** zu beobachten ist, wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der farblose, ölige Rückstand an Al₂O₃ neutral mit Diethylether / Methanol (14:1) chromatographiert, wobei sich zwei farblose Zonen isolieren lassen.

1. Zone:

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 32 mg (80 %) des Eduktes (-) – **45** zurück ($[\alpha]_{589}^{20} = -70$, $c = 0.6$, Ethanol).

2. Zone:

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. lassen sich 8 mg (20 %) des (+)-*cis*-3,8-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**46**) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 128 – 129 °C (Lit.⁸⁷): 125 – 126 °C) isolieren.



$$[\alpha]_{589}^{20} = +36 \text{ (} c = 0.2, \text{ Ethanol)}$$

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

$\delta =$	2.48 (m, 4 H, 5-H und 10-H)
	2.88 (s, 12 H, N-CH ₃)
	2.92 (t, 2 H, 5a-H und 10a-H)
	5.68 (m, 4 H, 1-H, 2-H, 3-H, 7-H und 8-H)
	5.87 (t, $J_1 = J_2 = 5,1$ Hz, 4-H und 9-H)

25b. Thermische Isomerisierung des (+)-*cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (45**)**

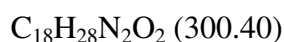
54 mg (0.18 mmol) (+)-*cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**45**) ($[\alpha]_{589}^{20} = +167$, $c = 0.1$, Ethanol) werden in 15 ml Toluol gelöst und auf 80 °C erhitzt, wobei der Reaktionsverlauf anhand analytischer Dünnschichtchromatographie verfolgt wird. Nach 2 h wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der farblose, ölige Rückstand an Al₂O₃ neutral mit Diethylether / Methanol (14:1) chromatographiert, wobei sich zwei farblose Zonen isolieren lassen.

1. Zone:

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 43 mg (80 %) des Eduktes (+) – **45** zurück ($[\alpha]_{589}^{20} = +165$, $c = 0.5$, Ethanol).

2. Zone:

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. lassen sich 10.5 mg (19 %) des (-)-*cis*-3,8-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**46**) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 127 – 128 °C (Lit.⁸⁷): 125 – 126 °C) isolieren.



$$[\alpha]_{589}^{20} = -86 \text{ (c = 0.1, Ethanol)}$$

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ =	2.55 (m, 4 H, 5-H und 10-H)
	2.98 (s, 12 H, N-CH ₃)
	3.02 (t, 2 H, 5a-H und 10a-H)
	5.83 (m, 4 H, 1-H, 2-H, 3-H, 7-H und 8-H)
	5.94 (t, J ₁ = J ₂ = 5,1 Hz, 4-H und 9-H)

26. Darstellung des *rac-cis*-3,8-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (46**)**

1.0 g (3.33 mmol) *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**45**) wird in 200 ml Toluol gelöst und auf 80 °C erhitzt, wobei der Reaktionsverlauf anhand analytischer Dünnschichtchromatographie verfolgt wird. Da nach 2 h keine weitere Veränderung des Isomerengemisches **45** / **46** zu beobachten ist, wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der farblose, ölige Rückstand an Al₂O₃ neutral mit Diethylether / Methanol (14:1) chromatographiert, wobei sich zwei farblose Zonen isolieren lassen.

1. Zone:

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben 790 mg (79 %) des Eduktes **45** zurück.

2. Zone:

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. lassen sich 195 mg (20 %) des *cis*-3,8-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**46**) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 129 – 130 °C (Lit.⁸⁷⁾: 125 – 126 °C) isolieren.

C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ (300.40)	Ber. C 71.97	H 8.05	N 9.33
	Gef. C 71.94	H 8.15	N 9.40

Ein Vergleich der ermittelten spektroskopischen Daten (Massenspektrum, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum) zeigte keine Abweichungen von den literaturbekannten⁸⁷⁾ Werten.

27. Versuch zur chromatographischen Racematspaltung des *rac-cis*-3,8-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (46**)**

100 mg (0.33 mmol) des *cis*-3,8-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**46**) werden an mikrokristalline Triacetylcellulose mit 96 % Ethanol bei einer Fließgeschwindigkeit von 9 ml/h chromatographiert (Säule: 28 mm x 400 mm). Man sammelt 24 Fraktionen à 10 ml und analysiert sie mit Hilfe eines Polarimeters (beobachtete Wellenlänge 589 nm) und anhand analytischer Dünnschichtchromatographie. Dabei wird festgestellt, dass in den Fraktionen sowohl *cis*-3,8-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**46**) als auch dessen Isomer *cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**45**) in unterschiedlichen Mengen vorhanden sind. Eine Racematspaltung von **46** wird dadurch nicht herbeigeführt.

28. Thermische Isomerisierung des optisch aktiven *cis*-3,8-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (46)

28a. Thermische Isomerisierung des (-)-*cis*-3,8-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (46)

10 mg (0.03 mmol) (-)-*cis*-3,8-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**46**) ($[\alpha]_{589}^{20} = -86$, $c = 0.1$, Ethanol) werden in 5 ml Toluol gelöst und auf 70 °C erhitzt. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigen nach 1 h die vollständige Umsetzung des eingesetzten Tetrahydroheptalens **46**. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. werden 10 mg (+)-*cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**45**) isoliert.

$C_{18}H_{28}N_2O_2$ (300.40)

$[\alpha]_{589}^{20} = +170$ ($c = 0.3$, Ethanol)

Ein Vergleich der ermittelten spektroskopischen Daten (Massenspektrum, 1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektrum) zeigte keine Abweichungen von den bei Versuch **22** erhaltenen Werten.

28b. Thermische Isomerisierung des (+)-*cis*-3,8-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (46)

12 mg (0.04 mmol) (+)-*cis*-3,8-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**46**) ($[\alpha]_{589}^{20} = +34$, $c = 0.2$, Ethanol) werden in 5 ml Toluol gelöst und auf 70 °C erhitzt. Nach 1 h wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und es werden 12 mg (-)-*cis*-1,6-Bis(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**45**) isoliert.

$C_{18}H_{28}N_2O_2$ (300.40)

$[\alpha]_{589}^{20} = -68$ ($c = 0.5$, Ethanol)

Ein Vergleich der ermittelten spektroskopischen Daten (Massenspektrum, 1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektrum) zeigte keine Abweichungen von den beim Versuch **22** ermittelten Werten.

29. Darstellung des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (123)

15.9 g (65.0 mmol) 3,7-Dipyrrolidino-*cis*-bicyclo-[3.3.0]octa-2,6-dien (**54**) werden in 100 ml Toluol gelöst. Unter Eiskühlung tropft man eine Lösung von 16.1 ml (18.60 g, 130.0 mmol) ADM (**121**) in 20 ml Toluol so zu, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe lässt man 1 h nachrühren und erhitzt anschließend eine Stunde auf 100 – 110 °C. Beim Abkühlen fällt ein dunkelbrauner Feststoff aus. Die Lösung wird filtriert und der Feststoff mehrmals mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknen i. Vak. erhält man 27.5 g (80 % d. Th.) des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**123**) als orangefarbige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 284 – 286 °C (Zersetzung).

$C_{28}H_{36}N_2O_8$ (528.60)	Ber. C 63.62	H 6.86	N 5.30
	Gef. C 63.49	H 6.80	N 5.44

UV-Spektrum (CH_2Cl_2):

$\lambda_{max} =$ 232 nm, 299, 332

Massenspektrum (EI, 70eV):

m / z (%) =

- 528 (100) [M^+]
- 513 (7) [$M^+ - CH_3$]
- 497 (27) [$M^+ - OCH_3$]
- 469 (45) [$M^+ - CO_2CH_3$]
- 458 (10) [$M^+ - N(CH_2)_4$]
- 400 (22) [$M^+ - N(CH_2)_4 - CO_2CH_2$]
- 264 (96) [$M^+ / 2$]

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu} =$ 1721 cm^{-1} , 1685, 1601, 1521, 1430, 1375, 1338

300 MHz- 1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$):

$\delta =$

- 1.73 (m, 4 H, N-CH₂-CH₂')
- 2.02 (m, 4 H, N-CH₂-CH₂')
- 2.46 (m, 2 H, 5-H_A und 10-H_A)
- 2.68 (m, 2 H, 5-H_B und 10-H_B)
- 3.04 (m, 2 H, 5a-H und 10a-H)
- 3.14 (m, 4 H, N-CH₂)
- 3.50 (m, 4 H, N- CH₂')
- 3.60 (s, 6 H, CO₂-CH₃)
- 3.74 (s, 6 H, CO₂-CH₃)
- 6.40 (d, J = 6.2 Hz, 1-H und 6-H).

75.40 MHz- ^{13}C -BB-entkoppeltes NMR-Spektrum (CDCl_3):

$\delta =$	25.59 (N-CH ₂ - <u>CH</u> ₂)
	36.51 (5-, 10- <u>CH</u> ₂)
	51.21 (CO ₂ - <u>CH</u> ₃)
	52.07 (CO ₂ - <u>CH</u> ₃)
	52.23 (N- <u>CH</u> ₂ -CH ₂)
	53.87 (5a-, 10a- <u>CH</u>)
	95.55 (C-3 und C-8)
	136.77 (C-1 und C-6)
	136.82 (C-2 und C-7)
	160.43 (C-4 und C-9)
	166.12 (3- <u>CO</u> ₂ -CH ₃ und 8- <u>CO</u> ₂ -CH ₃)
	168.71 (2- <u>CO</u> ₂ -CH ₃ und 7- <u>CO</u> ₂ -CH ₃).

^1H - ^{13}C -korreliertes NMR-Spektrum (CDCl_3):

	^1H -NMR:	^{13}C -Korrelationssignale:
$\delta =$	1.73 (N-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ ')	25.59 (N-CH ₂ - <u>CH</u> ₂)
	2.02 (N-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ ')	25.59 (N-CH ₂ - <u>CH</u> ₂)
	2.46 (5-H _A und 10-H _A)	36.51 (5-, 10- <u>CH</u> ₂)
	2.68 (5-H _B und 10-H _B)	36.51 (5-, 10- <u>CH</u> ₂)
	3.04 (5a-H und 10a-H)	53.87 (5a-, 10a- <u>CH</u>)
	3.14 (N- <u>CH</u> ₂)	52.23 (N- <u>CH</u> ₂ -CH ₂)
	3.50 (N- <u>CH</u> ₂)	52.23 (N- <u>CH</u> ₂ -CH ₂)
	3.60 (CO ₂ - <u>CH</u> ₃)	51.21 (CO ₂ - <u>CH</u> ₃)
	3.74 (CO ₂ - <u>CH</u> ₃)	52.07 (CO ₂ - <u>CH</u> ₃)
	6.40 (1-H und 6-H)	136.77 (C-1 und C-6).
	--	136.82 (C-2 und C-7)

30. Darstellung des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (41)

30a. Reduktion des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (123) mit Boran-Dimethylsulfid

Zu einer Suspension von 26.43 g (50.0 mmol) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**123**) in 250 ml absolutem THF werden unter Argon als Schutzgas und Eiskühlung 9.84 ml (7.56 g, 100.0 mmol) Boran-Dimethylsulfid so zugetropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit 15.75 ml (15.6 g, 210.0 mmol) Propionsäure versetzt und anschließend 3 h unter Rückfluß erhitzt, um nicht umgesetztes Boran-Dimethylsulfid und eventuelle Boran-Komplexe zu zerstören. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur entfernt man i. Vak. das Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand aus 100 ml Diethylether aus. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abfiltriert, mit 200 ml Diethylether gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Es werden 11.71 g (60 % d. Th.) des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**41**) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 183 – 185 °C erhalten.

$C_{20}H_{22}O_8$ (390.39)	Ber. C 61.53	H 5.68
	Gef. C 61.66	H 5.54

UV-Spektrum (CH_2Cl_2):

$\lambda_{max} =$ 298 nm, sh, 330

Massenspektrum (EI, 70eV):

m/z (%) =	390 (23) [M^+]
	359 (39) [$M^+ - OCH_3$]
	358 (51) [$M^+ - CH_3OH$]
	331 (15) [$M^+ - CO_2CH_3$]
	330 (27) [$M^+ - HCO_2CH_3$]

326 (19) [$M^+ - 2 \text{CH}_3\text{OH}$]
 300 (20) [$M^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3 - \text{OCH}_3$]
 299 (62) [$M^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$]
 298 (53) [$M^+ - \text{HCO}_2\text{CH}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$]
 272 (35) [$M^+ - 2 \text{CO}_2\text{CH}_3$]
 271 (67) [$M^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3 - \text{HCO}_2\text{CH}_3$]
 266 (16) [$M^+ - 4 \text{CO}_2\text{CH}_3$]
 164 (100) [$M^+/2 - \text{OCH}_3$]

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu} = 1720 \text{ cm}^{-1} (\text{C}=\text{O}), 1602, 1435$

300 MHz- ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):

$\delta = 2.13$ (m, 2 H, 5- H_A und 10- H_A)
 2.48 (m, 2 H, 5- H_B und 10- H_B)
 3.10 (m, 2 H, 5a-H und 10a-H)
 3.73 (s, 6 H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$)
 3.74 (s, 6 H, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$)
 7.04 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H, 1-H und 6-H)
 7.33 (m, 2 H, 4-H und 9-H).

75.40 MHz- ^{13}C -BB-entkoppeltes NMR-Spektrum (CDCl_3):

$\delta = 31.22$ (C-5 und C-10)
 51.62 (CO_2CH_3)
 51.64 (CO_2CH_3)
 52.61 (C-5a und C-10a)
 131.05 (C-3 und C-8)
 132.88 (C-2 und C-7)
 143.20 (C-1 und C-6)
 146.96 (C-4 und C-9)
 165.32 ($\text{CO}_2\text{-CH}_3$)

30b. Reduktion des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (123) mit Natriumborhydrid

Zu einer Lösung von 16.6 g (31.4 mmol) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**123**) in 150 ml absolutem THF werden unter Eiskühlung 6.5 ml (8.7 g, 69.0 mmol) frisch destilliertes Dimethylsulfat und anschließend 2.6 g (69.0 mmol) Natriumborhydrid unter Rühren in kleinen Portionen so zugegeben, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit 10.5 ml (10.4 g, 140.0 mmol) Propionsäure versetzt und anschließend 3 h unter Rückfluß erhitzt, um nicht umgesetztes Natriumborhydrid und eventuelle Boran-Komplexe zu zerstören. Die anschließende Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgt wie bereits bei Versuch **30a** beschrieben. Es werden 6.11 g (51 % d. Th.) des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**41**) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 182 – 183 °C erhalten.

$C_{20}H_{22}O_8$ (390.39)

Ein Vergleich der ermittelten spektroskopischen Daten (UV-Spektrum, Massenspektrum, IR-Spektrum, 1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektrum) zeigte keine Abweichungen von den bei Versuch **30a** erhaltenen Werten.

31. Versuche zur Verseifung des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (41)

- a) 5.0 g (12.8 mmol) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**41**) in 150 ml Ethanol werden mit einer Lösung von 10.0 g (250 mmol) Natriumhydroxid in 150 ml Wasser versetzt und 2 h auf 60 – 65 °C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 100 ml 2N Salzsäure umgesetzt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Umkristallisieren aus Methanol liefert 4.85 g (97 %) Edukt (**41**) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 181 – 183 °C.

b) 2.0 g (5.1 mmol) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**41**) in 50 ml Xylol (Isomerengemisch, Siedepunkt ca 140 °C) werden mit einer Lösung von 5.0 g (125 mmol) Natriumhydroxid in 100 ml Ethanol versetzt und 2 h auf 120 – 130 °C unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Reaktionsmischung dunkel verfärbt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird mit 50 ml 2N Salzsäure umgesetzt und anschließend mit 200 ml Diethylether versetzt. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Da der erhaltene braune Rückstand dünnschichtchromatographischer Untersuchungen zufolge aus einer Vielzahl unterschiedlicher Reaktionsprodukte mit nahezu identischen R_F-Werten besteht, wurde auf eine weitere Aufarbeitung verzichtet.

32. Darstellung des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**120**)

8.1 g (20.7 mmol) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(methoxycarbonyl)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**41**) werden in 200 ml 2N Natriumhydroxid-Lösung suspendiert und 14 d bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich nach 12 d eine klare Lösung bildet. Anschließend werden 200 ml 2N Schwefelsäure unter Eiskühlung zugetropft und der gebildete, farblose Niederschlag abfiltriert, gewaschen und im evakuierten Exsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 3.85 g (56 % d. Th.) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**120**) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 246 – 248 °C (Zersetzung). Das wässrige Filtrat wird 3 mal mit je 200 ml Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 200 ml Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man weitere 0.92 g (13 % d. Th.) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**120**). Die gesamte Ausbeute an *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**120**) beträgt demnach 69 % d. Th.

C ₁₆ H ₁₄ O ₈ (334.28)	Ber. C 57.49	H 4.22
	Gef. C 57.34	H 4.19

Massenspektrum (EI, 70eV):

m / z (%) =	334 (12) [M ⁺]
	316 (64) [M ⁺ - H ₂ O]
	298 (21) [M ⁺ - 2 H ₂ O]
	289 (28) [M ⁺ - CO ₂ H]
	288 (12) [M ⁺ - HCO ₂ H]
	271 (42) [M ⁺ - CO ₂ H- H ₂ O]
	244 (88) [M ⁺ - 2 CO ₂ H]
	150 (100) [M ⁺ - 4 HCO ₂ H]

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ =	3432 cm ⁻¹ , 2989, 2618, 1728, 1700, 1661, 1611.
-----------------	---

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO):

δ =	1.99 (m, 2 H, 5-H _A und 10-H _A)
	2.43 (m, 2 H, 5-H _B und 10-H _B)
	2.97 (m, 2 H, 5a-H und 10a-H)
	6.88 (d, J = 5.8 Hz, 2 H, 1-H und 6-H)
	7.16 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, 4-H und 9-H)
	12.43 (s, br, 4 H, COOH).

75.40 MHz-¹³C-BB-entkoppeltes NMR-Spektrum ([D₆]DMSO):

δ =	30.86 (C-5 und C-10)
	51.47 (CO ₂ <u>C</u> H ₃)
	51.64 (CO ₂ <u>C</u> H ₃)
	52.61 (C-5a und C-10a)
	131.98 (C-3 und C-8)
	133.63 (C-2 und C-7)
	142.35 (C-1 und C-6)
	145.81 (C-4 und C-9)
	166.22 (<u>C</u> O ₂ -H)
	166.29 (<u>C</u> O ₂ -H)

33. Versuch zur thermischen Isomerisierung des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**120**)

20 mg (0.06 mmol) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**120**) werden in 4 ml [D₆]DMSO gelöst und zunächst auf 100 °C für 1 h, danach auf 140 °C für 3 h erhitzt. Die Reaktionsmischung wird stündlich ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht, wobei außer der Ausgangsverbindung **120** keine weitere Produkte erkennbar sind. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Edukt **120** quantitativ zurück gewonnen.

34. Umsetzung des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**120**) mit Tetrakis(dimethylamino)titan

Zur Darstellung des Tetrakis(dimethylamino)titan werden unter Inertgasatmosphäre 0.66 ml (570 mg, 6 mmol) Titanatetrachlorid auf – 70 °C gekühlt und langsam 30 ml Dimethylamin einkondensiert. Die grüne Suspension wird langsam auf – 10 °C erwärmt und in die nun braune Reaktionsmischung wird 1.0 g (3.0 mmol) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**120**) eingetragen. Nach 24 h bei 20 °C wird mit 40 ml Wasser versetzt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Es wird mit 2N Salzsäure angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im evakuierten Exsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 880 mg (88 %) der eingesetzten Tetracarbonsäure **120** zurück. Die wässrige Phase wird 2 mal mit je 100 ml Diethylether extrahiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Man destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und erhält 60 mg braunes Öl, dessen ¹H-NMR-Spektrum keine Hinweise auf die Bildung des erwarteten Tetracarbonsäureamids **127** liefert.

35. Umsetzung des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120) mit Schwefligsäure-bis(dimethylamid) (128)

Eine Suspension von 668 mg (2.0 mmol) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**120**) und 820 mg (6 mmol) Schwefligsäure-bis(dimethylamid) (**128**) in 40 ml Benzol wird unter Rühren 3 h auf 60 °C erhitzt. Dünnschichtchromatographisch kann dabei keine Umsetzung von **120** nachgewiesen werden. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Tetracarbonsäure **120** durch Zugabe von 2N Salzsäure ausgefällt, abfiltriert, mit 100 ml Wasser gewaschen und im evakuierten Exsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet. Es werden 600 mg (90 %) der eingesetzten Tetracarbonsäure **120** zurückgewonnen.

36. Umsetzung des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120) mit Thionylchlorid

1.0 g (3.0 mmol) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**120**) werden mit 25 ml (41.0 g, 345.0 mmol) frisch destilliertem Thionylchlorid versetzt und unter Rühren 3 h zum Sieden erhitzt. Dünnschichtchromatographisch kann dabei keine Umsetzung von **120** nachgewiesen werden. Zur Rückgewinnung des Edukts **120** wird der Überschuss an Thionylchlorid abdestilliert und der erhaltene Feststoff in 50 ml Diethylether aufgenommen. Nach Abfiltrieren und Trocknen i. Vak. werden 980 mg (98 %) der eingesetzten Tetracarbonsäure **120** zurückgewonnen.

37. Umsetzung des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120) mit Phosphortrichlorid

1.0 g (3.0 mmol) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**120**) werden mit 10 ml (15.7 g, 114.4 mmol) Phosphortrichlorid umgesetzt und 2 h bei 70 °C

erhitzt. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen zeigen keine Umsetzung von **120**. Anschließend wird das überschüssige Phosphortrichlorid abdestilliert und der braune Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im evakuierten Exsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet. Es werden 960 mg (96 %) der eingesetzten Tetracarbonsäure **120** zurückgewonnen.

38. Umsetzung des *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (120) mit Phosphorpentachlorid

Zu 1.0 g (3.0 mmol) *cis*-2,3,7,8-Tetrakis(carboxy)-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**120**) in 30 ml wasserfreiem Chloroform wurden 2.1 g (10.2 mmol) Phosphorpentachlorid gegeben, wobei unmittelbare Zersetzung unter Abscheidung eines braunen Öles einsetzt. Da dünnschichtchromatographische Untersuchungen neben der Abnahme des Eduktes **120**, lediglich die Bildung von Zersetzungsprodukten belegen, wird auf eine Aufarbeitung des Reaktionsansatzes verzichtet.

39. Darstellung des 3-(*N*-Pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[3.3.0]octa-2-en-7-ons (130)

8.0 g (57.9 mmol) *cis*-Bicyclo[3.3.0]octan-3,7-dion (**32**) und 15.0 g Kaliumcarbonat in 80 ml Toluol werden mit 4.8 ml (4.13 g, 58.1 mmol) frisch destilliertem Pyrrolidin versetzt. Man lässt 3 h bei Raumtemperatur rühren und filtriert die Lösung anschließend ab. Das Filtrat wird mit 30 ml Toluol gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhält 7.75 g (70 % d. Th.) des 3-(*N*-Pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[3.3.0]octa-2-en-7-ons (**130**) als gelbliches Öl, das umgehend weiter umgesetzt wird. Auf eine Analyse und eine spektroskopische Untersuchung wird Aufgrund der überaus hohen Luft- und Temperaturempfindlichkeit verzichtet.

C₁₂H₁₇NO (191.27)

40. Darstellung des 4-Methoxycarbonyl-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-ons (**131a**)

Zu einer Lösung von 7.75 g (40.5 mmol) 3-(*N*-Pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[3.3.0]octa-2-en-7-on (**130**) in 50 ml Toluol werden unter Rühren und Eiskühlung 3.4 ml (3.41 g, 40.5 mmol) Propiolsäuremethylester (**55**) in 10 ml Toluol so zugetropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei Raumtemperatur und 1 h bei 90 – 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Diethylether umkristallisiert. Man erhält 9.82 g (88 % d. Th.) 4-Methoxycarbonyl-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-on (**131a**) als ockerfarbene Kristalle vom Schmelzpunkt 149 – 151 °C.

C ₁₆ H ₂₁ NO ₃ (275.35)	Ber. C 69.79	H 7.69	N 5.09
	Gef. C 69.68	H 7.69	N 5.06

UV-Spektrum (CH₂Cl₂):

$$\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 282 \text{ nm (3.89), } 341 \text{ (4.00)}$$

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m / z (%) =	275 (100) [M ⁺]
	260 (7) [M ⁺ - CH ₃]
	244 (31) [M ⁺ - OCH ₃]
	232 (22)
	218 (26)
	216 (64) [M ⁺ - CO ₂ CH ₃]
	206 (46)
	188 (17) [M ⁺ - N(CH ₃) ₄ - OH]
	174 (18) [M ⁺ - N(CH ₃) ₄ - OCH ₃]
	148 (22)
	91 (29) [(CH ₂) ₇ ⁺]
	70 (76) [N(CH ₃) ₄ ⁺]

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 1662 cm⁻¹ (C=O)

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 1.88 (m, 2 H, N-CH₂-CH₂)
2.06 (m, 2 H, N-CH₂-CH₂')
2.30 (m, 4 H, 8-H und 10-H)
2.69 (dd, J₁ = 12.5 Hz, J₂ = 5.2 Hz, 2 H, 2-H)
2.85 (m, 1 H, 1-H)
3.16 (m, 1 H, 7-H)
3.25 (m, 2 H, N-CH₂)
3.63 (m, 2 H, N-CH₂')
3.68 (s, 3 H, 4-CO₂CH₃)
5.41 (dd, J₁ = 5.1 Hz, J₂ = 10.2 Hz, 1 H, 5-H)
6.48 (dd, J₁ = 2.3 Hz, J₂ = 10.2 Hz, 1 H, 6-H).

75 MHz-¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ = 25.27 (N-CH₂-CH₂)
37.83 (2-CH₂)
38.18 (1-CH)
42.59 (10-CH₂)
45.12 (8-CH₂)
50.77 (CO₂-CH₃)
52.12 (N-CH₂)
53.32 (7-CH)
96.87 (C-4)
126.66 (C-5)
132.60 (6-CH)
163.88 (C-3)
165.50 (CO₂-CH₃)
217.76 (C-9).

^1H - ^{13}C -korreliertes NMR-Spektrum (CDCl_3):

	^1H -NMR:	^{13}C -Korrelationssignale:
$\delta =$	1.88 (N-CH ₂ -CH ₂)	25.27 (N-CH ₂ -CH ₂)
	2.06 (N-CH ₂ -CH ₂)	25.27 (N-CH ₂ -CH ₂)
	2.30 (8-H und 10-H)	42.59 (10-CH ₂)
	2.30 (8-H und 10-H)	45.12 (8-CH ₂)
	2.69 (2-H)	37.83 (2-CH ₂)
	2.85 (1-H)	38.18 (1-CH)
	3.16 (7-H)	53.32 (7-CH)
	3.25 (N-CH ₂)	52.12 (N-CH ₂)
	3.63 (N-CH ₂)	52.12 (N-CH ₂)
	3.68 (4-CO ₂ CH ₃)	50.77 (CO ₂ -CH ₃)
	5.41 (5-H)	126.66 (C-5)
	6.48 (6-H)	132.60 (6-CH).
	--	163.88 (C-3)
	--	165.50 (CO ₂ -CH ₃)
	--	217.76 (C-9).

41. Darstellung des 4,5-Bis-(methoxycarbonyl)-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-ons (**131b**)

8.15 g (42.6 mmol) 3-(*N*-Pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[3.3.0]octa-2-en-7-on (**130**) in 50 ml Toluol werden unter Rühren und Eiskühlung mit 5.2 ml (6.05 g, 42.5 mmol) ADM (**121**) in 20 ml Toluol so versetzt, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Danach wird 1 h bei Raumtemperatur und 1 h bei 90 – 100 °C nachgerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand aus Diethylether umkristallisiert und liefert 12.77 g (90 % d. Th.) 4,5-Bis-(methoxycarbonyl)-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-on (**131b**) als blassorange Kristalle vom Schmelzpunkt 154 – 156 °C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (333.38)	Ber. C 64.85	H 6.95	N 4.20
	Gef. C 64.56	H 6.89	N 4.14

$\lambda_{\text{max}} =$ 287 nm, 344

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 333 (50) [M^+]
302 (38) [$M^+ - \text{OCH}_3$]
290 (9)
274 (100) [$M^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$]
263 (12) [$M^+ - \text{N}(\text{CH}_3)_4$]
246 (19) [$M^+ - \text{N}(\text{CH}_3)_4 - \text{OH}$]
148 (38)
70 (55) [$\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$]
59 (12) [CO_2CH_3^+].

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu} =$ 1685 cm^{-1} (C=O)

300 MHz- ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):

$\delta =$ 1.87 (m, 2 H, N-CH₂-CH₂)
2.06 (m, 2 H, N-CH₂-CH₂)
2.25 (m, 2 H, 10-H)
2.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 2 H, 8-H)
2.74 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 12.9$ Hz, 2 H, 2-H)
2.98 (m, 1 H, 1-H)
3.19 (m, 1 H, 7-H)
3.20 (m, 2 H, N-CH₂)
3.59 (m, 2 H, N-CH₂)
3.60 (s, 3 H, 5-CO₂CH₃)
3.73 (s, 3 H, 4-CO₂CH₃)
6.55 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, 6-H).

75.40 MHz- ^{13}C -BB-entkoppeltes NMR-Spektrum (CDCl_3):

$\delta =$ 25.40 (N-CH₂-CH₂)
37.06 (2-CH₂)

38.44 (1-CH)
 42.78 (10-CH₂)
 44.38 (8-CH₂)
 50.92 (5-CO₂-CH₃)
 51.98 (7-CH)
 52.04 (N-CH₂)
 52.04 (4-CO₂-CH₃)
 95.21 (C-5)
 137.11 (C-4)
 138.03 (6-CH)
 160.32 (C-3)
 166.24 (4-CO₂-CH₃)
 168.44 (5-CO₂-CH₃)
 216.66 (C-9).

¹H-¹³C-korreliertes NMR-Spektrum (CDCl₃):

	¹ H-NMR:	¹³ C-Korrelationssignale:
δ =	1.87 (N-CH ₂ - <u>C</u> H ₂ ')	25.40 (N-CH ₂ - <u>C</u> H ₂)
	2.06 (N-CH ₂ - <u>C</u> H ₂ ')	25.40 (N-CH ₂ - <u>C</u> H ₂)
	2.25 (10-H)	42.78 (10- <u>C</u> H ₂)
	2.43 (8-H)	44.38 (8- <u>C</u> H ₂)
	2.74 (2-H)	37.06 (2- <u>C</u> H ₂)
	2.98 (1-H)	38.44 (1- <u>C</u> H)
	3.14 (7-H)	51.98 (7- <u>C</u> H)
	3.20 (N- <u>C</u> H ₂)	52.04 (N- <u>C</u> H ₂)
	3.59 (N-CH ₂ ')	52.04 (N- <u>C</u> H ₂)
	3.60 (5-CO ₂ <u>C</u> H ₃)	50.92 (5-CO ₂ - <u>C</u> H ₃)
	3.73 (4-CO ₂ <u>C</u> H ₃)	52.04 (4-CO ₂ - <u>C</u> H ₃)
	6.55 (6-H)	138.03 (6- <u>C</u> H)
	--	160.32 (C-3)
	--	166.24 (4- <u>C</u> O ₂ -CH ₃)
	--	168.44 (5- <u>C</u> O ₂ -CH ₃)
	--	216.66 (C-9).

42. Umsetzung des 4-Methoxycarbonyl-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-ons (131a) mit Pyrrolidin

5.5 g (20.0 mmol) 4-Methoxycarbonyl-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-on (**131a**) und 10.0 g Kaliumcarbonat in 100 ml Toluol werden mit 3.3 ml (2.84 g, 40.0 mmol) frisch destilliertem Pyrrolidin versetzt. Man lässt 2 h bei Raumtemperatur rühren, filtriert das Kaliumcarbonat ab und wäscht es mit 30 ml Toluol nach. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. werden 3.35 g (51 % d. Th.) des 4-Methoxycarbonyl-3,9-bis(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5,9-triens (**132a**) als gelbes Öl isoliert, das umgehend weiter umgesetzt wird. Auf eine Analyse und eine spektroskopische Untersuchung wird Aufgrund der überaus hohen Luft- und Temperaturempfindlichkeit verzichtet.

$C_{20}H_{28}N_2O_2$ (328.45)

43. Umsetzung des 4-Methoxycarbonyl-3,9-bis(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5,9-triens (132a) mit Propiolsäuremethylester (55)

Zu 3.35 g (10.2 mmol) 4-Methoxycarbonyl-3,9-bis(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5,9-trien (**132a**) in 40 ml Toluol wird unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 1 ml (1.0 g, 12.0 mmol) Propiolsäuremethylester (**55**) in 5 ml Toluol so zugetropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe lässt man 1 h bei Raumtemperatur nachrühren und erhitzt danach 1 h auf 100 – 110 °C. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der braune Rückstand an Kieselgel mit n-Hexan / Diethylether (1:1) adsorptiv filtriert. Die vorlaufende Zone liefert nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen i. Vak. 2.64 g (63 % d. Th.) des *cis*-3,8-Bis(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**33**) als gelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 177 – 178 °C (Lit ³⁶: 177 – 179 °C). Ein Vergleich der ermittelten spektroskopischen Daten (Massenspektrum, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum) zeigte keine Abweichungen von den bei Versuch 2 erhaltenen Werten.

44. Darstellung des *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**133**)

16.56 g (50.4 mmol) frisch hergestelltes 4-Methoxycarbonyl-3,9-bis(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5,9-trien (**132a**) in 150 ml Toluol werden unter Rühren und Eiskühlung mit einer Lösung von 7.0 ml (8.12 g, 57.1 mmol) ADM (**121**) in 30 ml Toluol langsam versetzt, so dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Anschließend wird 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt und 1 h auf 100 – 110 °C erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der ölige Rückstand mit 100 ml Diethylether versetzt und bei – 20 °C für 12 h aufbewahrt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit 50 ml Diethylether nachgewaschen und i. Vak. getrocknet. Es werden 7.11 g (30 % d. Th) *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**133**) als hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 211 – 213 °C erhalten.

C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₆ (470.56)	Ber. C 66.36	H 7.28	N 5.95
	Gef. C 65.85	H 7.39	N 5.73

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m / z (%) =	470 (55) [M ⁺]
	439 (15) [M ⁺ - OCH ₃]
	411 (48) [M ⁺ - CO ₂ CH ₃]
	399 (16) [M ⁺ - H - N(CH ₂) ₄]
	340 (31) [M ⁺ - 2 CO ₂ CH ₃ - CH ₂]
	262 (100)
	263 (26)
	70 (54) [N(CH ₂) ₄] ⁺ .

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ =	1662 cm ⁻¹ , 1679
-----------------	------------------------------

300 MHz-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃):

δ =	1.88 (m, br, 8 H, N-CH ₂ -CH ₂)
	2.52 (m, 4 H, 5-H und 10-H)
	2.83 (m, 2 H, 5a-H und 10a-H)
	3.31 (m, br, 4 H, N-CH ₂)
	3.45 (m, br, 4 H, N-CH ₂ ')
	3.58 (s, 3 H, 2-CO ₂ CH ₃)
	3.69 (s, 3 H, 8-CO ₂ CH ₃)
	3.71 (s, 3 H, 3-CO ₂ CH ₃)
	5.65 (dd, J ₁ = 6.7 Hz, J ₂ = 10.5 Hz, 1 H, 6-H)
	6.44 (d, J = 10.9 Hz, 1 H, 1-H)
	6.76 (m, 1 H, 7-H).

75 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃):

δ =	25.39 (N-CH ₂ -CH ₂)
	25.46 (N-CH ₂ -CH ₂ ')
	35.43 (br, 10-CH ₂)
	37.09 (br, 5-CH ₂)
	41.67 (5a-CH, 10a-CH)
	50.81 (8-CO ₂ -CH ₃)
	50.89 (3-CO ₂ -CH ₃)
	51.78 (2-CO ₂ -CH ₃)
	51.89 (N-CH ₂)
	52.43 (N-CH ₂ ')
	96.33 (2-CH)
	97.43 (C-3)
	125.77 (br, 6-CH)
	130.52 (C-7)
	135.63 (C-8)
	141.95 (1-CH)
	160.04 (C-9)
	163.33 (C-4)
	165.90 (8-CO ₂ -CH ₃)
	166.45 (3-CO ₂ -CH ₃)

168.78 (2-CO₂-CH₃).

¹H-¹³C-korreliertes NMR-Spektrum (CDCl₃):

	¹ H-NMR:	¹³ C-Korrelationssignale:
δ =	1.88 (N-CH ₂ -CH ₂ ')	25.46 (N-CH ₂ - <u>C</u> H ₂)
	2.52 (5-H und 10-H)	35.43 (10- <u>C</u> H ₂)
	2.52 (5-H und 10-H)	37.09 (5- <u>C</u> H ₂)
	2.83 (5a-H und 10a-H)	41.67 (5a- <u>C</u> H, 10a- <u>C</u> H)
	3.31 (N-CH ₂)	51.89 (N- <u>C</u> H ₂)
	3.45 (N-CH ₂ ')	52.43 (N- <u>C</u> H ₂ ')
	3.58 (2-CO ₂ CH ₃)	51.78 (2-CO ₂ - <u>C</u> H ₃)
	3.69 (8-CO ₂ CH ₃)	50.81 (8-CO ₂ - <u>C</u> H ₃)
	3.71 (3-CO ₂ CH ₃)	50.89 (3-CO ₂ - <u>C</u> H ₃)
	5.65 (6-H)	125.77 (6- <u>C</u> H)
	6.44 (7-H)	130.52 (7- <u>C</u> H)
	6.76 (1-H)	141.95 (1- <u>C</u> H)
	--	160.04 (C-9)
	--	163.33 (C-4)
	--	165.90 (8- <u>C</u> O ₂ -CH ₃)
	--	166.45 (3- <u>C</u> O ₂ -CH ₃)
	--	168.78 (2- <u>C</u> O ₂ -CH ₃).

45. Umsetzung des 4,5-Bis-(methoxycarbonyl)-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-ons (131b) mit Pyrrolidin

8.0 g (24.0 mmol) 4,5-Bis-(methoxycarbonyl)-3-(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5-dien-9-on (**131b**) und 10.0 g Kaliumcarbonat in 100 ml Toluol werden mit 4.0 ml (3.44 g, 48.4 mmol) frisch destilliertem Pyrrolidin versetzt und 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert, mit 30 ml Toluol nachgewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es werden 4.17 g (45 % d. Th.) des 4,5-Bis(methoxycarbonyl)-3,9-bis(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5,9-triens (**132b**) als orangefarbenes Öl isoliert, das umgehend weiter umgesetzt wird. Auf eine Analyse und eine spektroskopische Untersuchung wird Aufgrund der überaus hohen Luft- und Temperaturempfindlichkeit verzichtet.

$C_{22}H_{30}N_2O_4$ (386.49)

46. Umsetzung des 4,5-Bis(methoxycarbonyl)-3,9-bis(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5,9-triens (132b) mit Propiolsäuremethylester (55)

Zu 4.17 g (10.8 mmol) 4,5-Bis(methoxycarbonyl)-3,9-bis(*N*-pyrrolidino)-*cis*-bicyclo[5.3.0]deca-3,5,9-trien (**132b**) in 50 ml Toluol wird unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 1 ml (1.0 g, 12.0 mmol) Propiolsäuremethylester (**55**) in 5 ml Toluol so zugetropft, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe lässt man 1 h bei Raumtemperatur nachrühren und erhitzt danach 1 h auf 100 – 110 °C. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der braune Rückstand mit 50 ml Diethylether versetzt. Nach 12 h Aufbewahrung bei – 20 °C wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit 30 ml Diethylether nachgewaschen und i. Vak. getrocknet. Es werden 2.03 g (40 % d. Th.) des *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (**133**) als hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 210 – 212 °C isoliert. Ein Vergleich der ermittelten spektroskopischen Daten (Massenspektrum,

^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektrum) zeigte keine Abweichungen von den bei Versuch 44 erhaltenen Werten.

47. Umsetzung des *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (133) mit Natriumborhydrid und Dimethylsulfat

Zu einer Suspension von 1.50 g (3.2 mmol) *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**133**) in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 0.6 ml (0.8 g, 6.4 mmol) frisch destilliertes Dimethylsulfat gegeben. Anschließend werden 240.0 mg (6.4 mmol) Natriumborhydrid in kleinen Portionen unter Rühren so zugegeben, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur werden 20 ml Methanol vorsichtig zugetropft, um nicht umgesetztes Natriumborhydrid zu zerstören. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit n-Hexan / Ethylacetat (1:1) chromatographiert. Das orangefarbene Öl, das man nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. isoliert, wird dünnschichtchromatographisch und ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht, wobei jedoch keine Hinweise auf die Bildung des erwarteten Triesters **49** geliefert werden.

48. Umsetzung des *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalens (133) mit Boran-Dimethylsulfid

1.2 g (2.55 mmol) *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-4,9-dipyrrolidino-5,5a,10,10a-tetrahydroheptalen (**133**) in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung mit 0.9 ml (650.0 mg, 8.6 mmol) Boran-Dimethylsulfid so versetzt, dass die Temperatur der Reaktionsmischung 10 °C nicht übersteigt. Die Suspension wird 48 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach wird nicht umgesetztes Boran-Dimethylsulfid durch tropfenweise Zugabe von 20 ml Wasser zerstört. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit 70 ml Diethylether versetzt und die organische Phase getrennt, 3 mal

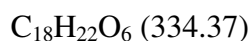
mit je 30 ml Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das verbleibende Öl an Kieselgel mit n-Hexan / Ethylacetat (1:1) chromatographiert, wobei zwei Zonen erhalten werden.

1. Zone:

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 490 mg eines gelben, dünnschichtchromatographisch reinen Öls zurück, dessen ^1H -NMR-Spektrum jedoch auf das Vorliegen eines komplexen Substanzengemisches hinweist.

2. Zone:

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. lassen sich 15.0 mg eines orangefarbenen Öls isolieren, dessen ^1H -NMR-Spektrum auf das *cis*-2,3,8-Tris(methoxycarbonyl)-5,5a,6,7,10,10a-hexahydroheptalen (**144**) hinweist.



300 MHz- ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3):

$\delta =$	2.70 (m, 4 H, 5-H und 10-H)
	3.15 (m, 2 H, 5a-H und 10a-H)
	3.71 (s, 3 H, CO_2CH_3)
	3.72 (s, 3 H, CO_2CH_3)
	3.75 (s, 3 H, CO_2CH_3)
	5.30 (s, 2 H, 7-H)
	6.96 (m, 1 H, 4-H oder 9-H)
	7.29 (m, 1 H, 4-H oder 9-H)
	7.45 (d, 1-H)

C. Literaturverzeichnis

1. A. C. Cope, E. M. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 441 - 444.

2. H. Lange, P. Loeb, T. Herb, R. Gleiter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1155 – 1163. - H. Quast, M. Seefelder, E.-M. Peters, K. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1811-1823. - H. Quast, M. Seefelder, C. Becker, M. Heubes, E.-M. Peters, K. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2763 – 2779.

3. S. Sakai, *J. Mol. Structure (Theochem)* **2002**, 583, 181 – 188. - V. N. Staroverov, E.R. Davidson, *J. Mol. Structure (Theochem)* **2001**, 573, 81 – 89.

4. A. W. Murray, *Molecular Rearrangements in Org. React. Mechanisms*, **2001**, 473 – 603. - S. M. Lukyanov, A. V. Koblik, *Rearrangements of Dienes and Polyenes in Chemistry of Dienes and Polyenes* (Hsg.: Z. Rappoport), John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **2000**, 2, 739 - 884. - R. K. Hill, *Cope, Oxy-Cope and Anionic Oxy-Cope Rearrangements in Comprehensive Organic Syntheses* (Hsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, **1991**, 5, 785-826. - S. J. Rhoads, N. R. Raulins, *Org. React. (N.Y.)* **1975**, 22, 1 - 272.

5. J. A. Berson, *Rearrangements in Ground and Excited States in Molecular Rearrangements* (Hsg.: P. de Mayo), Academic Press, New York, **1980**, 358 - 372.

6. a) K. N. Houk, Y. Li, J. D. Evanseck, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 711 - 739. -
 b) D. A. Hrovat, B. R. Beno, H. Lange, H - Y. Yoo, K. N. Houk, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10529 – 10537.

7. a) W. v. E. Doering, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10112 – 10118.
- b) W. v. E. Doering, L. Burladeanu, K. Sarma, G. Blaschke, U. Scheidemantel, R. Boese, J. Benet-Bucholz, F.-G. Klärner, J.-S. Gehrke, B. U. Zimny, R. Sustmann, H.-G. Korth, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 193 – 203.
8. D. J. Tantillo, R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1419 – 1426. –
J. J. Gajewski, N. D. Conrad, J. Emrani, K. E. Gilbert, *ARKIVOC (Online Ed.)* **2002 (iv)**, 18 – 29.
9. W. von E. Doering zitiert von S. J. Rhoads, *Rearrangements Proceeding through „No Mechanism“ Pathways: the Claisen, Cope, and Related Rearrangements in Molecular Rearrangements* (Hsg.: P. de Mayo), Interscience Publishers, New York, **1963**, 655 - 706.
10. a) W. von E. Doering, W. R. Roth, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 27 - 35.
- b) W. von E. Doering, W. R. Roth, *Tetrahedron* **1963**, *71*, 715 - 737.
11. G. Schröder, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3140 - 3149. - R. Merenyi, J. F. M. Oth, G. Schröder, *Chem. Ber.* 3150 - 3161.
12. P. Sykes, *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie, (9., überarbeitete Auflage)*, **1988**, VCH Weinheim. – J. B. Hendrickson, *Angew. Chem.*, **1974**, *86*, 71 – 100.
13. a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395 - 397;
ibid. 2046 - 2048; *ibid.* 2511 - 2513.
- b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, New York, **1970**.
14. K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57 – 64.

15. I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim, **1990**.

16. A. C. Cope, K. E. Hoyle, D. Hoyle, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 1843 - 1851. –
 A. C. Cope, C. M. Hofmann, E. M. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 1852 - 1855. –
 A: C. Cope, P. H. Towle, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3423 - 3425. - A. C. Cope, D. E. Morrison, L. Field, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 59 - 63.

17. M. J. S. Dewar, E. F. Healy, *Chem. Phys. Lett.* **1987**, 141, 521 - 524.

18. W. von E. Doering, V. G. Toscano, G. H. Beasley, *Tetrahedron* **1971**, 27, 5299 - 5306. - M. J. S. Dewar, L. E. Wade, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4417 - 4424. M. J. S. Dewar, G. P. Ford, M. L. McKee, H. S. Rzepa, L. E. Wade, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5069 - 5073. - A. Padwa, T. J. Blacklock, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2797 - 2806. - M. Dollinger, W. Henning, W. Kirmse, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2309 - 2325. - D. Kaufmann, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1128 - 1138. - M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 209 - 219. - M. J. S. Dewar, C. Jie, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 537 - 543.

19. a) G. S. Hammond, C. D. DeBoer, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 86, 899 - 902. - D. J. Trecker, J. P. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 86, 902 - 905. - W. R. Dolbier, G. J. Mancini, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2141 - 2144. - H. Kessler, W. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5014 - 5016.

 b) J. J. Gajewski, N. D. Conrad, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6693 - 6704.

20. a) G. Frater, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 190 - 193; *ibid.* **1970**, 53, 269 - 290.

 b) H.-J. Hansen, H. Schmid, *Tetrahedron* **1974**, 30, 1959 - 1969.

21. R. Fusco, F. Sannicolo, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3163 - 3166. - R. Fusco, F. Sannicolo, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 83 - 89; *ibid.* 90 - 92.

22. R. Fusco, F. Sannicolo, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1691 - 1696.
23. Y. Endo, T. Terashima, K. Shudo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 5537 - 5540.
24. T. Beccalli, S. Benincori, F. Sannicolo, *J. Chem. Res. (S)* **1990**, 8 - 14.
25. R. A. Cox, E. Buncel, *The Chemistry of the Hydrazo, Azo, and Azoxy Groups*, (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, **1975**, 775 - 859.
26. H. J. Shine, H. Zmuda, K. H. Park, H. Kwart, A. G. Hogan, M. Brechbiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2501 - 2509.
27. B. W. Lee, S. D. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 3883 - 3886.
28. a) P. A. Wender, S. McN. Sieburth, J. J. Petraitis, S. K. Singh, *Tetrahedron* **1981**, 37, 3967 - 3975.
b) P. A. Wender, R. J. Ternansky, S. McN. Sieburth, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 4319 - 4322.
29. D. H. Gibson, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2620 - 2628.
30. D. Alker, W. D. Ollis, H. Shahriari-Zavareh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 1637 - 1643.
31. a) K. Hafner, G. F. Thiele, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5526 - 5528.
b) G. F. Thiele, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt, **1988**.
32. E. Vogel, W. Meckel, W. Grimme, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 786.
33. L. A. Paquette, M. J. Carmody, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5841 - 5851.

34. G. Maier, N. H. Wiegand, S. Baum, R. Wüllner, W. Mayer, R. Boese, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 767 – 779. - G. Maier, N. H. Wiegand, S. Baum, R. Wüllner, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 781 – 794.
35. a) K. Hafner, N. Hock, G. L. Knaup, K.-P. Meinhardt, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 1669 – 1672.
- b) K. Hafner, G. L. Knaup, H. J. Lindner, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 155 - 163.
36. T. Zink, *Diplomarbeit*, Technische Hochschule Darmstadt, **1990**.
37. K. Hafner, H. J. Lindner, W. Luo, K.-P. Meinhardt, T. Zink, *Pure. Appl. Chem.* **1993**, *65*, 17 - 25.
38. K. Hafner, K.-P. Meinhardt, unveröffentlichte Ergebnisse.
39. N. Hock, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt, **1991**.
40. L. A. Paquette, *Isr. J. Chem.* **1980**, *20*, 233.
41. a) H. J. Dauben, D. J. Bertelli, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4659.
- b) E. Vogel, H. Königshofen, J. Wassen, K. Müllen, J. F. M. Oth, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 777.
- c) L. A. Paquette, A. R. Browne, E. Chamot, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 581. –
L. A. Paquette, A. R. Browne, E. Chamot, J. F. M. Blount, *J. Am. Chem.* **1980**, *102*, 643.
- d) E. Vogel, D. Kerimis, N. T. Allison, R. Zellerhoff, J. Wassen, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 579.

42. a) H. J. Lindner, B. Kitschke, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 123 - 124. – J. Stegemann, H. J. Lindner, *Tetrahedron. Lett.* **1977**, 2515 – 2516.
- b). K. Hafner, G. L. Knaup, H. J. Lindner, H-C. Flötter, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 209 – 213.
43. F. G. Klärner, B. Dogan, W. R. Roth, K. Hafner, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 721 - 722 – B. M. J. Dogan, *Dissertation*, Universität Bochum, **1983**.
44. a) K. Hafner, G. L. Knaup, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 1665 – 1668.
- b) G. L. Knaup, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt, **1985**.
45. K. Mislow, M. Raban, *Top. Stereochem.* **1967**, 1, 1 – 38.
46. K. Mislow, *Top. Stereochem.* **1999**, 22, 1 – 82.
47. L. A. Paquette, M. P. Trova, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 1895 – 1898.
48. P. Yates, E. S. Hand, G. B. French, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 6347 – 6353. - U. Weiss, J. M. Edwards, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4885 – 4887. – S. Yang – Lan, M. Mueller – Johnson, J. Oeldrich, D. Wichmann, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 4053 – 4058. – S. H. Bertz, J. M. Cook, A. Gawish, U. Weiss, *Org. Synth.* **1986**, 64, 27 – 38.
49. G. Lannoye, K. Sambasivarao, S. Wehrli, J. M. Cook, U. Weiss, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2327 – 2340.
50. C. F. Huebner, L. Dorfmann, M. M. Robison, E. Donoghue, W. G. Pierson, P. Strachan, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3134– 3140.
51. K. C. Brannock, R.D. Burpitt, V.W. Goodlett, J. G. Thweatt, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 818 – 823.

52. D. N. Reinhoudt, W. Verboom, G. W. Visser, W. P. Trompenaars, S. Harkema, G. J. van Hummel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1341 – 1350.
53. E. V. Dehmlow, T. Heitkamp, D. Sielemann, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3135 – 3138.
54. J. Froborg, G. Magnusson, S. Thoren, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1621 – 1622.
55. H. M. Bell, C. W. Vanderslice, A. Spehar, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3923 – 3926.
56. E. L. Eliel, S. H. Willen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1994**.
57. G. R. Weisman, *Asymmetric Synthesis* **1983**, *1*, 153 – 171.
58. D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441 – 1457.
59. R. R. Fraser, *Asymmetric Synthesis* **1983**, *1*, 173 – 196.
60. W. B. Jennings, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 307 – 322.
61. S. H. Willen, *Top. Stereochem.* **1972**, *6*, 107 – 176.
62. J. Jaques, A. Collet, S. H. Willen, *Enantiomers, Racemates, and Resolution*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1981**, 378 – 395.
63. S. H. Willen, A. Collet, J. Jaques, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2725 – 2736.
64. M. Tichý, J. Závada, J. Podlaha, P. Vojtišek, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1279 – 1282.
65. S. Kanoh, H. Muramoto, N. Kobayashi, M. Motoi, H. Suda, , *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3659 – 3662.

66. M. Yodo, M. Matsushita, E. Ohsugi, H. Harada, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 902 – 913.
67. S. Bains, R. M. Pagui, G. W. Kabalka, C. Pala, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 821 – 834.
68. C. F-H. Allen, W. E. Barker, *Org. Syntheses Coll. Vol.*, **1943**, 2, 156 – 158.
69. R. Adams, R. C. Jenkins, *Org. Syntheses Coll. Vol.*, **1941**, 1, 394 – 397. –
G. Maier, W. A. Jung, *Chem. Ber.* **1982**, 115, 804 – 807.
70. C. Raha, *Org. Org. Syntheses Coll. Vol.*, **1963**, 4, 263 – 266.
71. E. Haslam, *Tetrahedron* **1980**, 36, 2409 – 2433.
72. J. H. Brewster, C. J. Ciotti, jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6214 – 6215.
73. A. Wasserman, *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 488, 211 – 241. – J. H. Donnelly, P. Kambounis, D. C. Nonhebel, T. Rohr, D. C. Sherrington, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 1821 – 1829.
74. J. K. Whitesell, S. V. Felman, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1663 – 1664. –
A. Gilbert Cook, *Enamines Synthesis, Structure, and Reaction, IInd. Edition*, Marcel Dekker, Inc., New York, **1988**, 186, 358 - 359, 410 - 411.
75. F. Johnson, A. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 3825 – 3829.
76. S. Yamada, K. Hiroi, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4233 – 4236. –
G. Otani, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21, 2112 – 2118. –
M. Kitamoto, K. Hiroi, S. Terashima, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 459 – 464.
77. H. Matsushita, M. Noguchi, S. Yoshikawa, *Chem. Lett.* **1975**, 1313 – 1316.

78. N. Nurdinov, E. E. Liepinsh, I. Ya. Kalvinsh, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1993**, *11*, 1561 – 1566. – E. Takacs, A. Safrany, L. Wojnarovits, F. Martellini, M. Yoshida, R. Katakai, S. S. Emmi, G. Beggiato, M. Carenza, *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.* **1998**, *A35*, 21 – 32.
79. I. W. Wainer, *Trends Anal.Chem.* **1987**, *6*, 125 – 133. - I. W. Wainer *LC-GC* **1989**, *7*, 378 – 389. – D. W. Armstrong, *LC-GC* **1992**, *10*, 249 – 258.
80. G. Hesse, R. Hagel, *Chromatographia* **1973**, *6*, 277 –280. – *ibid.* **1976**, *9*, 62 -65.
81. G. Hesse, R. Hagel, *Liebigs Ann.* **1976**, 996 – 1002. – T. Shibata, I. Okamoto, K.Ishii, *J. Liq. Chromatogr.* **1986**, *9*, 313.- 317.
82. S. G. Allenmark, *Chromatographic Enantioseparation : Methods and Applications*, 2nd Edition, Ellis Horwood, New, York, **1991**.
83. R. Isaksson, H. Wennerström, O. Wennerström, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1697 – 1705.
84. F. W. Grimm, K. Hafner, H. J. Lindner, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1569 – 1572.
85. F. W. Grimm – *Dissertation*, Technische Universität Darmstadt, **1997**. - F. W. Grimm, K. Hafner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4239 – 4247.
86. H.-U. Reißig, H. Jentzsch, Universität Dresden, **1995**, unveröffentlichte Ergebnisse.
87. K. Hafner, W. Luo, unveröffentlichte Ergebnisse.
88. D. C. Bradley, I. M. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3857 –3861. – W. A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 213 – 214. – H. Weingarten, M. G. Miles, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1506 – 1508. – J. D. Wilson, H. Weingarten, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 983 – 986.

89. E. T. Roe, J. T. Scanlan, D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2215 – 2218. – A. C. Cope, E. Ciganek, *Org. Syn. Coll. Vol.*, **1963**, *4*, 339 - 342.
90. A. Mannschreck, N. Pustet, Universität Regensburg, **1996**, unveröffentlichte Ergebnisse.
91. A. Mannschreck, *Chirality* **1992**, *4*, 163 – 169. – N. Harada, A. Saito, N. Koumura, H. Uda, B. de Lange, W. F. Jager, H. Wynberg, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7241 – 7248. - N. Harada, A. Saito, N. Koumura, D. C. Roe, W. F. Jager, R. W. J. Zijlstra, B. de Lange, B. L. Feringa, *ibid.* 7249 – 7255. - N. Harada, N. Koumura, B. L. Feringa, *ibid.* 7256 – 7264.
92. A. Collet, M. - J. Brienne, J. Jaques, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 215 – 230.
93. C. W. Spangler, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 187 – 203.
94. W. von E. Doering, V. G. Toscano, G. H. Beasley, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 5299 - 5306.
95. R. P. Lutz, H. A. J. Berg, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3915 – 3918.
96. J. M. Brown, B. T. Golding, J. J. Stofko, Jr., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 319 - 323
97. H. Jiao, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 329-332. – D. A. Hrovat, J. A. Duncan, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 169 – 175. - W. von E. Doering, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10967 – 10975.
98. a). W. R. Roth, F. Hunold, *Liebigs Ann.* **1996**, 1917 – 1928.
- b). L. M. Jackmann, E. Fernandes, M. Heubes, H. Quast, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2209 – 2227.

- c). D. A. Hrovat, J. Chen, K. N. Houk, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7456 – 7460.
- d). N. Kato, H. Kataoka, S. Obuchi, S. Tanaka, H. Takashita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 354 – 356.
99. W. R. Roth, R. Gleiter, V. Paschmann, U. E. Hackler, G. Fritzsche, H. Lange, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 961 – 967. – R. V. Williams, H. A. Kurtz, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1994**, 147 – 150. – P. G. Wenthold, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2* **1999**, 2357 – 2363. – O. Castano, L.-M. Frutos, R. Palmeiro, R. Notario, J.-L. Andres, R. Grouperts, L. Blancafort, M. A. Robb, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2168 – 2170.
100. W. R. Roth, H.-W. Lennartz, W. von E. Doering, L. Birladeanu, C. A. Guyton, T. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1722 – 1732. – W. Grimme, S. Krauthäuser, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9903 – 9912. – V. N. Staroverov, E. R. Davidson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 186 – 187. – V. N. Staroverov, E. R. Davidson, *ibid.* 7377 – 7385.
101. R. B. Woodward, T. J. Katz, *Tetrahedron* **1959**, *5*, 70 – 89.
102. J. A. Berson, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 406 – 414. – J. A. Duncan, R. T. Hendricks, K. S. Kwong, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8433 – 8442. – J. A. Duncan, M. C. Spong, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5720 – 5727.
103. K. Tomooka, A. Nagasawa, S.-Y. Wei, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 8895 – 8898.
104. W. R. Roth, T. Schaffers, M. Heiber, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 739 – 749.
105. T. E. Wessel, J. A. Berson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 495-505.
106. J. J. P. Stewart, *J. Computer-Aided Molecular Design* **1990**, *4*, 1 – 9.

107. K. N. Houk, J. Gonzalez, Y. Li, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 81-86.
108. a). B. Beno, J. Fennen, K. N. Houk, H.-J. Lindner, K. Hafner, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10490 – 10493.
- b). M. Nendel, B. Goldfuss, B. Beno, K. N. Houk, H.-J. Lindner, K. Hafner, *Pure. Appl. Chem.* **1999**, 71, 221 - 229.
109. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648 – 5659. – C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
110. K. N. Houk, B. R. Beno, M. Nendel, K. Black, H. Y. Yoo, S. Wilsey, J. K. Lee, *J. Mol. Structure (Theochem)* **1997**, 398 – 399, 169 – 179.
111. A. G. Leach, S. Catak, K. N. Houk, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1290 – 1299.
112. A. B. Burg, H. W. Woodrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 219 – 220. –
A. Dorlas, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, **1958**, Bd. 11/2, S. 737 – 738.
E. Fischer, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, **1985**, Bd. E11/1,
S. 528 – 531.
113. D. Hadzi, S. Detoni, *Hydrogen Bonding in Carboxylic Acids and Derivatives in The Chemistry of Acis Derivatives Part I* (Hsg.: S. Patai), John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **1979**, 213 - 266.
114. N. Mori, Y. Asano, T. Irie, Y. Tsuzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 482 - 487.
115. S. Guttmann, *Helv. Chim. Acta* **1961**, 44, 721 – 744.

Lebenslauf

Name:	Stefan-Alexandru Razus
Geburtstag:	24.01.1968
Geburtsort:	Bukarest/Rumänien
Eltern:	Dr.-Ing. Alexandru C. Razus, Chemiker Paula Sendrea, Lehrerin
Familienstand:	verheiratet mit Dana-Gabriela Razus, Ärztin
Staatsangehörigkeit:	rumänisch
1974 bis 1982	Grundschule
1982 bis 1986	Gymnasium in Bukarest, Nicolae-Balcescu-Lyzeum
Juni 1986	Fachabitur mit Schwerpunkt Mathematik und Physik
September 1986 bis Mai 1987	Grundwehrdienst in Bacau/Rumänien
Oktober 1987 bis Juni 1992	Studium der Chemie an der Fakultät für Industrielle Chemie, Fachrichtung Technologie der Organischen Chemie, Polytechnisches Institut Bukarest
Januar 1992 bis Juni 1992	Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. A. T. Balaban und Dr. C. Uncuta: „Gehinderte Rotationen in N-Alkyl-N-Aryl- substituierten Amiden“
Juni 1992	Diplomprüfung zum Diplom-Ingenieur, Gesamtnote 10 (sehr gut)
Oktober 1992	Prüfung zum Nachweis deutscher Sprachkenntnisse (PNdS) für ausländische Studienbewerber erfolgreich bestanden
Oktober 1992 bis Juni 1995	DAAD-Stipendiat
April 1993 bis Dezember 2004	Doktorand unter Anleitung von Prof. Dr. Klaus Hafner im Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Darmstadt, Thema der Doktorarbeit: „Untersuchungen zum Reaktionsmecha- nismus der [5,5]-sigmatropen Umlagerung von Tetrahydrohepta- lenen“
Seit April 2001	wissenschaftlicher Mitarbeiter bei der Handwerkskammer Rhein-Main

Stefan-Alexandru Razus
Karlstr. 35
64283 Darmstadt

Darmstadt, den 19.12.2004

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Stefan-Alexandru Razus', written on a light blue background.

Stefan-Alexandru Razus
Karlstr. 35
64283 Darmstadt

Darmstadt, den 19.12.2004

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Stefan', followed by a long horizontal stroke.